

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 WP0026	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04096	国際出願日 (日.月.年) 22.06.00	優先日 (日.月.年) 01.07.99
出願人(氏名又は名称) 湧永製菓株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 6, 7 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/11068, A1 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 27. 3月. 1997 (27. 03. 97) & CA, 2232728, A&AU, 9670016, A& CN, 1201459, A&EP, 911327, A1& BR, 9610485, A&EP, 952151, A2& JP, 11-322715, A&EP, 992501, A2& JP, 2000-136191, A&US, 5998436, A& AU, 9931227, A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	JP, 11-292873, A (湧永製薬株式会社), 26. 10 月. 1999 (26. 10. 99) (ファミリーなし)	1-5

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

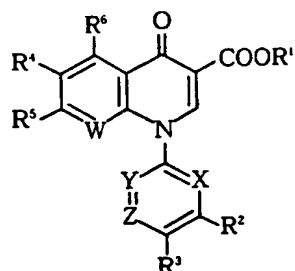
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 401/14, 471/04, A61K 31/47, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO97/11068</b>  (43) 国際公開日 1997年3月27日 (27.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02710  (22) 国際出願日 1996年9月20日 (20.09.96)  (30) 優先権データ 特願平7/269280 1995年9月22日 (22.09.95) JP 特願平8/178462 1996年6月19日 (19.06.96) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号 Osaka, (JP)	(72) 発明者；および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 矢崎 明(YAZAKI, Akira)[JP/JP] 新野良子(NIINO, Yoshiko)[JP/JP] 大下嘉弘(OHSHITA, Yoshihiro)[JP/JP] 平尾勇造(HIRAO, Yuzo)[JP/JP] 天野浩貴(AMANO, Hirotaka)[JP/JP] 林 則博(HAYASHI, Norihiro)[JP/JP] 倉本康弘(KURAMOTO, Yasuhiro)[JP/JP] 〒739-11 広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内 Hiroshima, (JP)  (74) 代理人 弁理士 小島隆司(KOJIMA, Takashi) 〒104 東京都中央区銀座2丁目13番19号 銀座森澤ビル3階 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	
<p>(54) Title: <b>NOVEL PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OR THEIR SALTS AND ANTIBACTERIAL AGENT COMPRISING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</b></p> <p>(54) 発明の名称 新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤</p> <div data-bbox="617 1323 1023 1575"><p>(1)</p></div> <p>(57) Abstract Pyridonecarboxylic acid derivatives represented by general formula (1) or their salts, wherein R¹ represents hydrogen or a carboxyl protecting group; R² represents hydroxy, lower alkoxy or optionally substituted amino; R³ represents hydrogen or halogeno; R⁴ represents hydrogen or halogeno; R⁵ represents optionally halogenated or substituted saturated cyclic amino; R⁶ represents hydrogen, halogeno, nitro or optionally protected amino; X, Y and Z may be the same or different and each represents nitrogen, -CH= or -CR⁷= wherein R⁷ represents lower alkyl, halogeno or cyano, provided that at least one of X, Y and Z represents nitrogen; and W represents nitrogen or -CR⁸= wherein R⁸ represents hydrogen, halogeno or lower alkyl.</p>		

(57) 要約

下記一般式 (1)



(1)

〔式中、 $R^1$ は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 $R^2$ はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、 $R^3$ は水素原子又はハロゲン原子を示し、 $R^4$ は水素原子又はハロゲン原子を示し、 $R^5$ はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ はそれぞれ同一又は異なってもよく、窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CR^7=$ （ここで、 $R^7$ は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し（但し、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ のうち少なくとも1つは窒素原子を示す）、 $W$ は窒素原子又は $-CR^8=$ （ここで、 $R^8$ は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）を示す〕

で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、さらにこれを含む抗菌剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	アール・ドール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GG	ギニア	MC	モナコ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GH	グアテマラ	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チュニジア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TH	タイ
BY	ベラルーシ	IE	アイランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KR	韓国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボワール	KZ	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	LA	ラオス	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	LI	リベリア	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	LT	リトアニア	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LU	ルクセンブルグ	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤

## 5 技術分野

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含有する抗菌剤に関する。

## 背景技術

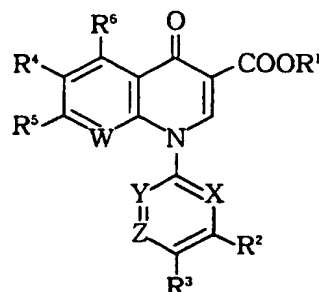
ピリドンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭53-141286号公報）、エノキサシン（特開昭55-31042号公報）、オフロキサシン（特開昭57-46986号公報）、シプロフロキサシン（特開昭58-76667号公報）、トスフロキサキン（特開昭60-228479号公報）等は感染症治療剤として、臨床において広く使用されている。

しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点で未だ不十分なものであった。

従って本発明の目的は、これらの点を満足する新規な化合物を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは、かかる実情に鑑み、臨床上優れた合成抗菌剤となり得る化合物を得るべく鋭意検討した結果、下記一般式（1）で表わされる新規化合物が、グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対し優れた抗菌性を有すると共に極めて低毒性であって合成抗菌剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。



(1)

5

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R<sup>2</sup>はヒドロキ  
 10 シル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示  
 し、R<sup>3</sup>は水素原子又はハロゲン原子を示し、R<sup>4</sup>は水素原子又はハロ  
 ゲン原子を示し、R<sup>5</sup>はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい  
 飽和環状アミノ基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基  
 又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞ  
 15 れ同一又は異なってもよく、窒素原子、-CH=又は-CR<sup>7</sup>=  
 （ここで、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）  
 を示し（但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示  
 す）、Wは窒素原子又は-CR<sup>8</sup>=（ここで、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲ  
 ン原子又は低級アルキル基を示す）を示す〕

20 従って、本発明は上記一般式（1）で表されるピリドンカルボン  
 酸誘導体又はその塩、及び当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその  
 製薬上許容し得る塩を有効成分とする抗菌剤を提供するものである。  
 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

25 本発明の新規ピリドンカルボン酸誘導体は、上記一般式（1）示  
 されるものであるが、上記一般式（1）で示されるピリドンカルボ  
 ン酸誘導体の置換基において「低級」とは、当該置換基が鎖状であ  
 る場合は、炭素数1～7のものを示すが、特に炭素数1～5のもの  
 が好ましく、また当該置換基が環状である場合は、炭素数3～7の



ものを意味する。

また、上記一般式(1)中、 $R^1$ は水素原子又はカルボキシ保護基を示すものであるが、この場合カルボキシ保護基とは、カルボン酸エステルのエステル残基をいい、比較的容易に解裂して、対応する遊離のカルボキシル基を生じる任意のものが挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、 $1$ -プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基などの加水分解や接触還元等の穏和な条件で処理することにより脱離するもの、又はアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基、 $1$ -エトキシカルボニルオキシエチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；メトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；フタリジル基等のラクトニル基； $1$ -ジメチルアミノエチル基等のジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離するもの等が挙げられる。なお、 $R^1$ としては水素原子が特に好ましい。

上記一般式(1)中、 $R^2$ はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示すが、この場合置換アミノ基における置換基としては、例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、 $1$ -プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、 $1$ -フェニルエチル基等のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチ

リル基、イソブチリル基等の低級アルカノイル基；メトキシカルボ  
ニル基、エトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；  
ベンゾイル基、ナフトイル等のアロイル基；グリシル、ロイシル、  
バリル、アラニル、フェニルアラニル、アラニル-アラニル、グリ  
5 シル-バリル、グリシル-グリシル-バリルなどのアミノ酸残基あ  
るいはオリゴペプチド残基及びこれらの官能基がアシル基や低級ア  
ラルキル等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残  
基あるいはオリゴペプチド残基、又は環状アミノ基などが挙げられ  
る。これらの置換基は1～2個の同種もしくは異種のものから任意  
10 に選ぶことができる。かかるアミノ酸残基あるいはペプチド残基で  
保護された化合物は水溶性が向上することが期待される。

好ましい $R^2$ としては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級  
アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミ  
ノ基及びオリゴペプチド置換アミノ基が挙げられる。更に好ましい  
15  $R^2$ の例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジ  
メチルアミノ基等が挙げられ、これらのうちでもアミノ基が特に好  
ましい。なお、この $R^2$ として用いられる低級アルコキシ基としては、  
メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1  
～4の低級アルコキシ基が例示され、これらの中ではメトキシ基が  
20 好ましく用いられる。

次に、上記一般式(1)中、 $R^3$ は水素原子又はハロゲン原子、 $R^4$   
は水素原子又はハロゲン原子、 $R^5$ はハロゲン原子又は置換基を有し  
ていてもよい飽和環状アミノ基を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原  
子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及  
25 びZはそれぞれ窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CR^7=$ (ここで、 $R^7$ は低  
級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す)を示し、Wは窒  
素原子又は $-CR^8=$ (ここで、 $R^8$ は水素原子又はハロゲン原子を示  
す)を示すものである。

上記 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ で示されるハロゲン原子とし

ては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、就中フッ素原子又は塩素原子が好ましく、特に  $R^3 \sim R^7$  においてはフッ素原子が、 $R^8$  においては塩素原子又は臭素原子が好ましい。

また、上記  $R^7$  及び  $R^8$  で示される低級アルキル基としては、例えば  
5 メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数 1～7 のものが挙げられ、好ましくはメチル基である。

ここで、上記 X、Y 及び Z は 2 又は 3 つが同一のものであっても、それぞれ異なってもよいが、少なくとも X、Y 及び Z のいずれ  
10 か 1 つは窒素原子でなければならない。これら X、Y 及び Z の組み合わせとしては、X が窒素原子であり Y 及び Z が  $-CH=$  又は  $-CR^7=$  (ここで  $R^7$  は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す) である場合、Y が窒素原子であり X 及び Z が  $-CH=$  又は  $-CR^7=$  (ここで  $R^7$  は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す) である場合、  
15 X 及び Y が窒素原子であり Z が  $-CH=$  又は  $-CR^7=$  (ここで  $R^7$  は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す) である場合が好ましい。

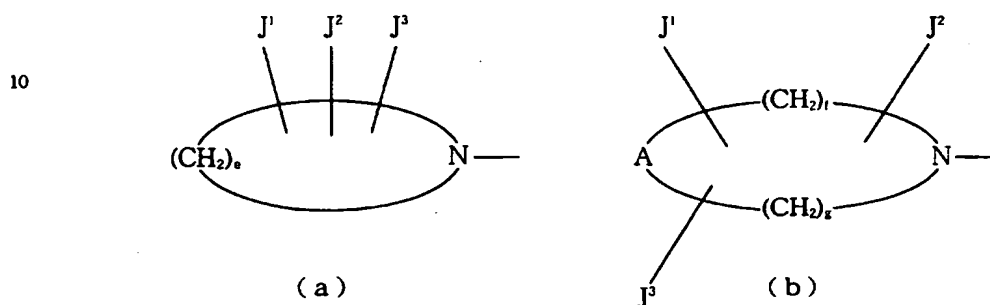
また、式 (1) の化合物は W が窒素原子を示す場合にはナフチリジン骨格を有し、W が  $-CR^8=$  を示す場合にはキノリン骨格を有することとなるが、W が  $-CR^8=$  (ここで  $R^8$  はハロゲン原子又は低級  
20 アルキル基を示す) である場合が特に好ましい。

次に、上記  $R^8$  で示される置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基は、当該環内に更に一又は二以上の窒素原子、酸素原子、イオウ原子等の異種原子及びカルボニル炭素を含んでいてもよく、また単環であっても 2～3 環性であってもよい。単環式の場合は 4～7  
25 員環、2 環式の場合は 7～11 員環、3 環式の場合は 9～15 員環が好ましい。かかる環状アミノ基としては、例えば、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル等の窒素原子 1 個を有する飽和単環式 3～7 員の環状アミノ基；例えば、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1

- イル等の窒素原子 2 個を有する飽和の単環式 3 ～ 7 員の環状アミノ基；例えば、オキサゾリジン—3—イル、モルホリン—4—イル、チアゾリジン—1—イル、チオモルホリン—4—イル等の窒素原子以外に酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有する飽和
- 5 の単環式 3 ～ 7 員の環状アミノ基；例えば、テトラヒドロキノリン—1—イル等の飽和の 2 ～ 3 環性の環状アミノ基；例えば 2, 8—ジアザスピロ〔4. 4〕ノナン—2—イル、5—アザスピロ〔2. 4〕ヘプタン—5—イル、7—アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン—7—イル、2, 8—ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン—8
- 10 —イル、5—メチル—2, 5—ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン—2—イル、2, 5—ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン—2—イル、3, 8—ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン—3—イル等のスピロ式及び架橋式の飽和の 5 ～ 12 員の環状アミノ基などが挙げられる。
- 15 これらの飽和環状アミノ基の環を構成する原子は適当な置換基で置換されていてもよく、そのような置換し得る基としては、例えばヒドロキシル基、低級アルキル基、置換又は無置換のアミノ基、置換又は無置換のアミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などが挙げられる。
- 20 ここで、飽和環状アミノ基に置換し得る低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数 1 ～ 7 のものが、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n—プロポキシ基などの炭素数 1 ～ 7 のものが、ハロゲン原子としては、フッ素原子、
- 25 塩素原子、臭素原子などが挙げられる。また、上記の飽和環状アミノ基上の置換基のうち、置換アミノ基、置換アミノ低級アルキル基における置換基としては、 $R^2$ で示したものと同様のものが挙げられ、これら置換アミノ基及び置換又は無置換のアミノ低級アルキル基の特に好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメ

チルアミノ基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-1-エチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、グリシル-アミノ基、ロイシル-アミノ基、バリル-アミノ基、アラニル-アミノ基、アラニル-アラニル-アミノ基等が挙げられる。

これら飽和環状アミノ基のうち、 $R^5$ として特に好ましい基としては、下記の式(a)及び(b)で示されるものが挙げられる。



15

〔式中、Aは酸素原子、硫黄原子又は $NR^9$ （ここで $R^9$ は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、eは3～5の数を示し、fは1～3の数を示し、gは0～2の数を示し、 $J^1$ 、 $J^2$ 及び $J^3$ は同一又は異なってもよく、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を示す〕

20  
25  
なお、上記式(a)及び(b)における低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子としては、上記 $R^2 \sim R^5$ で示した基と同様のものが例示される。

上記式(a)で示される環状アミノ基としては、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基が挙げられ、式(b)で示される環状アミノ基としては、例えばピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリ

ン-4-イル基、ホモピペラジン-1-イル基、N-チアゾリジニ  
ル基、N-オキサゾリジニル基などが挙げられる。ここで、R<sup>5</sup>を環  
状アミノ基とする場合は、式(a)で示される環状アミノ基がより  
好ましく、アゼチジン-1-イル基又はピロリジン-1-イル基が  
5 特に好ましい。

式(a)及び(b)で示される基の特に好ましい具体例を示せば  
次のとおりである。3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチ  
ルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン  
-1-イル基、3-アミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-ア  
10ミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチ  
ルアゼチジン-1-イル基、3-アラニル-アミノアゼチジン-1  
-イル基、3-バリル-アミノアゼチジン-1-イル基、ピロリジ  
ン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3,4  
-ジヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-メトキシピロリジン  
15-1-イル基、3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキ  
シ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノピロリジン-  
1-イル基、3-メチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ジメ  
チルアミノピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノピロリジン  
-1-イル基、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イル基、3-  
20アミノメチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルピ  
ロリジン-1-イル基、3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-  
イル基、3-アミノ-5-メチルピロリジン-1-イル基、3-メ  
チルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルア  
ミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノ-4  
25-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-3-メチ  
ルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-4-メチルピロ  
リジン-1-イル基、3-アミノメチル-4-メチルピロリジン-  
1-イル基、3-メチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1  
-イル基、3-ジメチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1

－イル基、3－エチルアミノメチル－4－メチルピロリジン－1－  
イル基、3－（1－アミノエチル）－4－メチルピロリジン－1－  
イル基、3－（2－アミノエチル）－4－メチルピロリジン－1－  
イル基、3－アミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－メ  
5 チルアミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－ジメチルア  
ミノ－4－エチルピロリジン－1－イル基、3－エチルアミノ－4  
－エチルピロリジン－1－イル基、3－ジエチルアミノ－4－エチ  
ルピロリジン－1－イル基、3－アミノメチル－4－エチルピロリ  
ジン－1－イル基、3－メチルアミノメチル－4－エチルピロリジ  
10 ン－1－イル基、3－ジメチルアミノメチル－4－エチルピロリジ  
ン－1－イル基、3－アミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、  
3－メチルアミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、3－ジメ  
チルアミノ－3－メチルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－3，  
4－ジメチルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－4，4－ジメ  
15 チルピロリジン－1－イル基、3－アミノ－4，5－ジメチルピロ  
リジン－1－イル基、3－アミノ－2，4－ジメチルピロリジン－  
1－イル基、3－メチルアミノ－3，4－ジメチルピロリジン－1  
－イル基、2－メチル－3－アミノピロリジン－1－イル基、2－  
メチル－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル基、3－アミノ  
20 －4－メトキシピロリジン－1－イル基、3－アラニル－アミノピ  
ロリジン－1－イル基、3－バリル－アミノピロリジン－1－イル  
基、ピペラジン－1－イル基、4－メチルピペラジン－1－イル基、  
3－メチルピペラジン－1－イル基、2－メチルピペラジン－1－  
イル基、3，4－ジメチルピペラジン－1－イル基、3，5－ジメ  
25 チルピペラジン－1－イル基、3，3－ジメチルピペラジン－1－  
イル基、3，4，5－トリメチルピペラジン－1－イル基、ピペリ  
ジン－1－イル基、4－アミノピペリジン－1－イル基、4－ジメ  
チルアミノピペリジン－1－イル基、4－ヒドロキシピペリジン－  
1－イル基、モルホリン－4－イル基、2－アミノメチルモルホリ

ン-4-イル基、2-メチルアミノモルホリン-4-イル基、2-ジメチルアミノモルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、ホモピペラジン-1-イル基、4-メチルホモピペラジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾリジニル基。

- 5  $R^6$ で示される保護されていてもよいアミノ基とは、アミノ基の他、適当な保護基で保護されたアミノ基をいう。即ち、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、  
10 ル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアリール低級アルカノイル基、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル  
15 等のアリールオキシ低級アルカノイル基、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のアラキルオキシカルボニル基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のアラキル基等で保護されたアミノ基が挙げられる。

- 上記一般式(1)における、好ましい $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、  
20 X、Y、Z及びWの組み合わせは、 $R^1$ が水素原子； $R^2$ がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基； $R^3$ がハロゲン原子； $R^4$ がハロゲン原子；Xが窒素原子；Y及びZが $-CH=$ 又は $-CR^7=$ （ここで $R^7$ は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す）；Wが $-CR^8=$ （ここで $R^8$ はハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）；  
25  $R^5$ が式(a)で示される基（ $e=3$ 又は4）； $R^6$ が水素原子の場合であり、より好ましい $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、Y、Z及びWの組み合わせは、 $R^1$ が水素原子； $R^2$ がアミノ基； $R^3$ がフッ素原子； $R^4$ がフッ素原子；Xが窒素原子；Yが $-CF=$ ；Zが $-CH=$ ；Wが $-CCl=$ 、 $-CBr=$ 又は $-CH_3=$ ； $R^5$ が式(a)で示さ



れる基 ( $e = 3$ ) ;  $R^6$  が水素原子の場合である。

上記一般式 (1) のピリドンカルボン酸誘導体の塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩の両方を形成することができる。なお、この塩にはホウ素化合物とのキレート塩を形成したものも含まれる。酸

5 付加塩としては、例えば (イ) 塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(ロ) ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸との塩、(ハ) メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また塩基

10 付加塩としては、例えば、(イ') ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(ロ') カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(ハ') アンモニウム塩、(ニ') トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベン

15 ジルアミン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素などのハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素などの低

20 級アシルオキシホウ素が挙げられる。

本発明のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。また、このピリドンカルボン酸誘導体又はその塩は、光学活性体として存在し得、これらの光学活性体も本

25 発明の化合物に包含される。更に、異なる立体異性体 (シス型、トランス型) としても存在し得、これらの立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

上記一般式 (1) で示される本発明のピリドンカルボン酸誘導体

又はその塩は、置換基の種類等によって、それにあった任意の方法によって製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。

(工程 1)

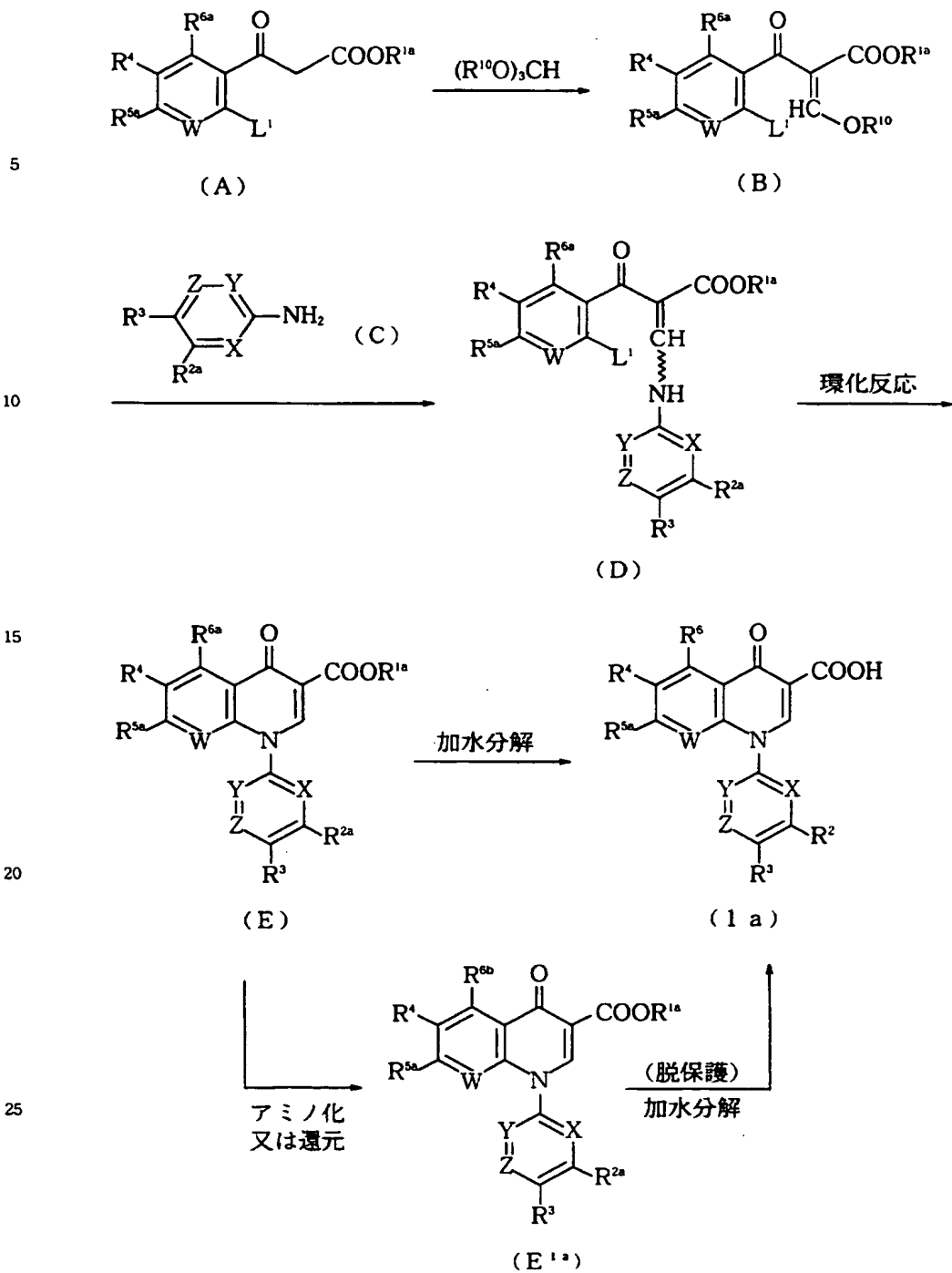
一般式 (1) で表わされる化合物のうち、 $R^1$  が水素原子又は低級  
5 アルキル基で、 $R^5$  がハロゲン原子である化合物 (1 a) の製造は、  
例えば以下の反応式に表される一連の工程 1 によって製造される。

10

15

20

25



〔式中、 $R^{1a}$ は低級アルキル基を示し、 $R^{1b}$ は低級アルキル基を示し、 $L^1$ はハロゲン原子を示し、 $R^{5a}$ はハロゲン原子を示し、 $R^{2a}$ はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基又は保護基されたアミノ基を示し、 $R^{6a}$ は水素原子、ハロゲン原子又はニトロ基を示し、 $R^{6b}$ は保護されていてもよいアミノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び $W$ は前記と同じ意味を有する〕

すなわち、本発明化合物(1a)は化合物(A)にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチルなどのオルトギ酸エステル類を反応させてアクリル酸エステル誘導体(B)とした後、アミノ化合物(C)を反応させ化合物(D)とし、次いで環化反応に付して化合物(E)とし、これを加水分解することにより化合物(1a)を得ることができる。

化合物(A)とオルトギ酸エステル類との反応は通常0～160℃、好ましくは50～150℃で行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは、1～10時間である。またオルトギ酸エステル類の使用量は、化合物(A)に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えることが望ましい。反応補助剤の量としては、化合物(A)に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。

化合物(C)との反応は無溶媒又は適当な溶媒中に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのようなエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロインなどのような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、

プロパノールなどのようなアルコール類等が挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは0～100℃で行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間である。化合物(C)の使用量は化合物(A)に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

- 5      また別法として、化合物(A)にN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタール、N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどのアセタール類を反応させた後、化合物(C)を反応させて化合物(D)へ導くこともできる。アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響しないものならいずれのものを用いて
- 10      いてもよく、例えば、前述したものが挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは1～10時間である。

- 次に、化合物(D)を環化反応に付して化合物(E)を得る反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒中で行われる。
- 15      本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの
- 20      ようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒が挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウムなどのようなアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどのような金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのような無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドなどのよ
- 25      うなアルコキシド類；フッ化ナトリウム、フッ化カリウムなどのような金属フッ化物；トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,

4. 0] ウンデセン (D B U) などのような有機塩類が挙げられる。  
本反応の反応温度は通常  $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温  $\sim 180^{\circ}\text{C}$   
がよく、反応は通常 5 分  $\sim 24$  時間で終了する。塩基性化合物の使用  
量は化合物 (D) に対して等モル以上、好ましくは等モル  $\sim 2$  倍  
5 モルがよい。

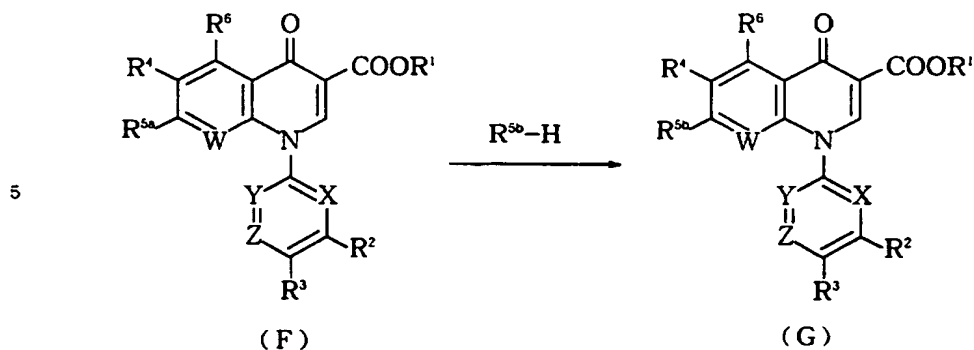
化合物 (E) を加水分解して、 $R^{1a}$  のカルボキシ保護基及び／又は  
 $R^{2a}$  のアミノ保護基を脱離することにより化合物 (1 a) を得ること  
ができる。

加水分解は、通常の加水分解反応に用いられる反応条件のいずれ  
10 も適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭  
酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭  
化水素酸などの鉱酸；あるいは  $p$ -トルエンスルホン酸などの有機  
酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどの  
ようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのよう  
15 なエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのようなケトン  
類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、  
通常室温  $\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温  $\sim 140^{\circ}\text{C}$  で行われ、反応時  
間は通常 1  $\sim 24$  時間である。

尚、一般式 (1) 中  $R^6$  が保護されていてもよいアミノ基である化  
20 合物は、 $R^{6a}$  がハロゲン原子又はニトロ基である化合物 (A) を出発  
原料として用いて前記反応を行うことにより化合物 (E) とした後、  
当該ハロゲン原子をアミノ化すること又はニトロ基を還元すること  
により上記化合物 ( $E^{1a}$ ) を得、更に所望によりアミノ保護基を脱離  
した後、カルボキシ保護基を脱離することにより上記化合物 (1 a)  
25 に導くことができる。

#### (工程 2)

上記一般式 (1) で示される本発明の化合物のうち、 $R^5$  が置換基  
を有していてもよい飽和環状アミノ基である化合物は、例えば以下  
の反応式に表される工程 2 によって製造される。



- 10 [式中、 $R^{5b}$ は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び $W$ は前記と同じ意味を有する]

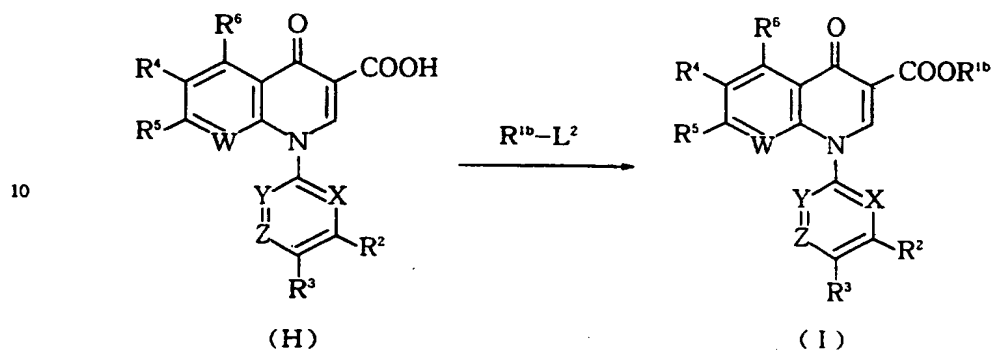
すなわち、化合物(F)を、式 $R^{5b}-H$ で表される化合物を用いてアミノ化することにより化合物(G)が得られる。

- 15 本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノールなどのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、  
 20 N-メチルピロリドンなどのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の、反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]  
 25 ウンデセン(DBU)などの存在下室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。化合物 $R^{5b}-H$ の使用量は化合物(F)に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。なお、化合物(F)は上記(工程1)と同様にして得ることができ、また $R^1$ がカルボキシ保護基である場合、所望により加水分解することにより水素原子

に変換することができる。

(工程 3)

一般式 (1) で表わされる化合物のうち、 $R^1$  がカルボキシ保護基である化合物は、例えば以下の反応式に示される工程 3 によって製造される。



15 [式中、 $R^{1b}$  はカルボキシ保護基を示し、 $L^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  及び  $W$  は前記と同じ意味を有する]

すなわち、化合物 (I) は化合物 (H) にハロゲン化合物  $R^{1b}-L^2$  を反応させることによって得られる。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエンなどのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒類；アセトニトリルなどの不活性溶媒を挙げることができる。反応温度は通常室温～100℃付近である。本反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、DBU、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどのような塩基性化合物の存在下に行うことが好ましい。なお、化合物 (H) は、上記 (工程 1) 又は (工程 2) により得ることができる。

上記の工程 1～3 で使用される原料化合物中に本反応に関与しな



いアミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基又はカルボキシル基等が存在する場合は、これらの基を保護した形で用い、反応完了後、常法によってその保護基を除去することができる。この場合の保護基としては、反応によって形成される本発明の化合物の構造を破壊することなく除去し得るものであればいかなるものでもよく、ペプチド、アミノ糖、核酸の化学の分野で通常用いられている基が好適に使用される（"Protective Groups in Organic Synthesis" Second Editor, T. W. Green and P. G. M. Wuts. John Wiley & Sons Inc. 1991）。

なお、原料化合物（A）は以下の文献に記載の方法或いは、これに準じた方法で製造し得る。

- 1) J. Heterocyclic Chem. 22, 1033 (1985)
- 15 2) Liebigs Ann. Chem. 29 (1987)
- 3) J. Med. Chem. 31, 991 (1988)
- 4) J. Org. Chem. 35, 930 (1970)
- 5) 特開昭62-246541号
- 6) 特開昭62-26272号
- 20 7) 特開昭63-145268号
- 8) J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)
- 9) J. Fluorin Chem. 28, 361 (1985)
- 10) 特開昭63-198664号
- 11) 特開昭63-264461号
- 25 12) 特開昭63-104974号
- 13) 欧州特許出願第230948号
- 14) 特開平2-282384号
- 15) 特表平3-502452号
- 16) J. Het. Chem. 27, 1609 (1990)

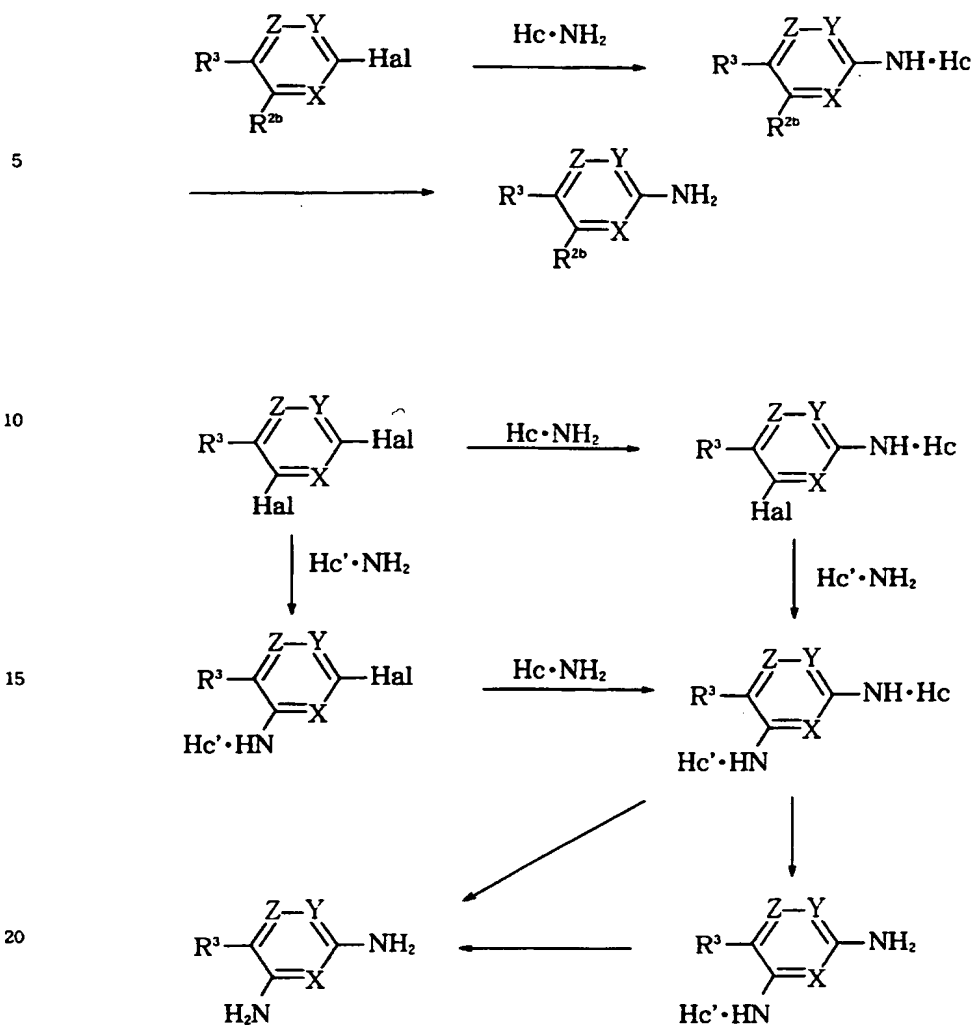
また、原料化合物（C）は任意の方法によって製造できるが、一例を挙げれば以下の通りである。

即ち、公知のハロゲン-アミン置換反応に従い、6員環を構成する炭素原子に結合しているハロゲン原子をアンモニア、アルキルアミン、ベンジルアミン等のアミン類で置換することにより得ることができる。なお、アミンとしてアルキルアミン、ベンジルアミン等の置換アミンを用いた場合には、下記反応式に示すように、適宜常法によりその置換アミノ基の置換基を脱離すればよい。この場合、 $R^{2a}$ が置換もしくは無置換のアミノ基又は保護基で置換されたアミノ基の場合、同様のハロゲン-アミン置換反応を順次行えばよい。

15

20

25



〔上記式中、Hal は F、Cl 等のハロゲン原子、Hc・NH 及び Hc'・NH はそれぞれ置換アミノ基又は保護基で置換されたアミノ基であり、Hc・NH<sub>2</sub> 及び Hc'・NH<sub>2</sub> はそのアミンである。また R<sup>2b</sup> はヒドロキシル基又は低級アルコキシ基を示す。R<sup>3</sup>、X、Y、Z は上記と同様の意味を示す。〕

ここで、目的物の含窒素 6 員環上の置換基 (R<sup>3</sup>、及び X、Y、Z が -CR' = 又は -CH = である場合は R' 及び水素原子) に対応する

置換基を有する原料となるジハロゲン置換含窒素6員環化合物の入手が困難な場合には、上記の置換アミノ基によるハロゲン-アミン置換反応と並行して適当な置換基交換反応を行うことにより、より入手容易なジハロゲン置換含窒素6員環化合物を出発物質として目的物を得ることができる。特に有用な上記置換基交換反応としては、

5    ハロゲン原子をアミノ基に置換し、更にこれをザンドマイアー反応やシーマン反応によって別のハロゲン原子やシアノ基に置換する方法、ハロゲン原子をヒドロキシ基に置換し、更にこれをハロゲン化リンやオキシハロゲン化リンで処理することによって別のハロゲン

10    原子に置換する方法、臭素原子や塩素原子をフッ化カリウムなどを用いてフッ素原子に置換する方法、ハロゲン原子を水素添加反応によって水素原子に置換する方法、アルコキシカルボニル基やアシル基をヒドライド化合物などによって還元し低級アルキル基に置換する方法、カルボキシル基を脱カルボキシル反応によって水素原子

15    に置換する方法等が挙げられ、これらを組み合わせることも可能である。また、上記の置換基交換反応を行うにあたって、導入したアミノ基やヒドロキシ基を有する化合物を更に置換基交換反応に供する場合には、これらのアミノ基やヒドロキシ基を保護しておくことが必要になる場合がある。これらの場合には、アミノ基においては

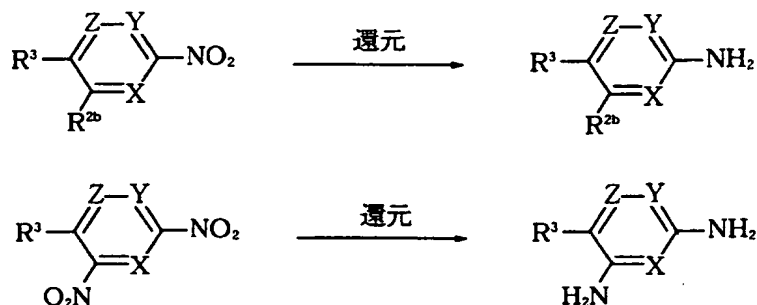
20    フタルイミド化などによって、またヒドロキシ基ではベンジルオキシ化などによって保護し、所望の時点で脱保護すればよい。また、上記反応式中Ha1で示したハロゲン-アミン置換反応に関与するハロゲン原子は、特に制限されるものではないが、反応性の高いフッ素原子であることが好ましく、この場合反応性の高い他の部

25    位にも置換基としてフッ素原子が存在する場合には、これを上記反応によって臭素原子や塩素原子などの他のハロゲン原子に置換してその部位を保護しておくことができる。

また、下記反応式に示すように、常法に従ってニトロ基をアミノ基に還元する方法により、上記原料化合物(C)を得ることもでき

る。

5



〔R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Zは上記と同様の意味を示す。〕

10      このようにして得られた本発明の化合物は常法に従い単離、精製される。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離アミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

15      本発明の上記一般式（1）で示される化合物又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

20      注射剤のための本発明抗菌剤組成物の形態としては、製薬上許容し得る無菌水若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。このような組成物は補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤をも含有することができる。これら組成物は例え  
25      ば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

点眼投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

経口投与のための固形製剤にはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製にあたっては一般に本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はでんぷんと混和する。この製剤はまた通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿潤剤、乳化、懸濁剤、ならびに甘味、調味及び香味剤も配合することができる。

経直腸投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤例えばカカオ脂若しくは坐剤ワックスを含有していてもよい。

本発明化合物の投与量は投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に一日当たり約0.1～1000mg/kg、特に約0.5～1000mg/kgが好ましい。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

本発明の新規ピリドンカルボン酸誘導体及びその塩は極めて抗菌効果が高く、光毒性、細胞毒性が低いため、人体及び動物用の医薬品として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に、本発明の化合物は抗ウイルス作用、特に抗HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔参考例1〕

2-(t-ブチルアミノ)-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 11.0 g と t-ブチルアミン 18.5 g を 40 ml のアセトニトリルに加え、60℃で  
5 3日間攪拌したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 100 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 9.7 g の標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

10 1.45 (s, 9H), 4.40 (br s, 1H), 7.16 (ddd,  $J = 7\text{ Hz}, 8\text{ Hz}, 9\text{ Hz}, 1\text{ H}$ )

〔参考例 2〕

2-ベンジルアミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジンの合成

15 2-(t-ブチルアミノ)-3, 5, 6-トリフルオロピリジン 9.7 g を 15.5 g のベンジルアミンとともに 20 ml の N-メチルピロリドンに加え、160℃で一昼夜攪拌した。放冷した後、50 ml のクロロホルムを加え、500 ml の蒸留水で 3 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮  
20 し、暗緑色の油状物として約 16.5 g の粗製の標記化合物を得た。

〔参考例 3〕

2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジンの合成

上記の粗製 2-ベンジルアミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジンの 10.7 g を 1.10 g の 10% パラジウム炭素と 3.8 g の濃塩酸とともに 60 ml のメタノールに加え、  
25 室温で一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。残渣に 150 ml のクロロホルムを加え、80 ml の 10% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、洗液を 50 ml のクロロホルム

で再抽出した。クロロホルム層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリカゲル100g、溶出液クロロホルム・n-ヘキサン2:1→クロロホルム）淡褐色の油状物として3.3gの標記化合物を得た。

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.43 (s, 9H), 4.11 (brs, 2H), 6.94 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H)

〔実施例1〕

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピ  
10 リジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキ  
ソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

4.20gの3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-  
(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸  
15 エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液15mlに、2-アミ  
ノ-6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン3.  
30gを加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、橙色の固形残渣を得  
た。これに、4.0gの無水炭酸カリウムと8mlのN,N-ジメ  
チルホルムアミドを加えて90℃で10分攪拌した。放冷し、50ml  
20 のクロロホルムと500mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロ  
ホルム層を、500mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、4.67gの標記化合物  
を無色粉末として得た。

25 融点: 203-205℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.39 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.  
40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.70 (brs, 1H), 7.  
21 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $10\text{ Hz}$ , 1H), 8.31 (dd,  $J$



= 8 Hz, 10H), 8.50 (s, 1H)

〔実施例2〕

エチル 8-ブロモ-1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

1.32gの3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液5mlに、2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジンをTLCで反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固形残渣を得た。これに、1.2gの無水炭酸カリウムと2mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、30mlのクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.41gの標記化合物を無色粉末として得た。

融点: 198-203℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1.38 (s, 9H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.71 (brs, 1H), 7.20 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

〔実施例3〕

エチル 1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.27 g の 2, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジンを T L C で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、0.6 g の無水炭酸カリウムと 1 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分撹拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.15 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：174-178 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 7.25 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 2 Hz, 8 Hz, 10 Hz), 8.48 (s, 1H)

[実施例 4]

エチル 1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル]-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

0.27 g の 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、2-アミノ-6-(*t*-ブチル)アミノ-3, 5-ジフルオロピリジンを T L C で反応を

追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。  
この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、0.5 gの無水炭酸カリウムと1 mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、30 mlのクロロホルムと300 mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.19 gの標記化合物を黄色結晶として得た。

融点：158-160℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.39 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.68 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7 Hz, ), 8.75 (s, 1H)

[実施例5]

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 4.10 gを10 mlの4規定塩酸と10 mlの酢酸の混液に加えて、5時間攪拌加熱環流した。20 mlの蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って3.32 gの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280℃以上

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

6.80 (s, 2H), 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

## 〔参考例 4〕

2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 12. 0 g とベンジルアミン 18. 0 g を 50 ml のアセトニトリルに加え、2 時間攪拌加熱還流したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 150 ml の酢酸エチルを加え、150 ml の蒸留水、ついで 150 ml の 10 % クエン酸水溶液で 2 回洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 16. 0 g の標記化合物を得た。

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

4. 58 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H), 4. 81 (brs, 1H),  
7. 23 (m, 1H), 7. 35 (m, 5H)

## 〔参考例 5〕

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

15 上記の粗製 2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの 7. 60 g を 0. 55 g の 10 % パラジウム炭素と 2 ml の酢酸とともに 40 ml のメタノールに加え、50 °C で一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。析出物を n-ヘキサンに分散して濾取、3. 85 g の標記化合物を無色固体として得た。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

4. 53 (brs, 2H), 7. 27 (m, 1H)

## 〔参考例 6〕

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ) ピリジンの合成

25 2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン 3. 90 g を、7. 60 g の p-メトキシベンジルアミンとともに 10 ml の N-メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下 140 °C で一昼夜攪拌した。放冷した後、50 ml のクロロホルムを加え、500 ml の蒸留水

で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリカゲル32g、溶出液：クロロホルム）淡黄色の油状物として4.50gの粗製の標記化合物を得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;  
3.80 (s, 3H), 4.18 (brs, 1H), 4.49 (brs, 3H), 6.87 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2H), 6.99 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 2H)

[実施例6]

- 10 エチル 8-クロロ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート  
の合成

- 2.52gの3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル  
15 酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液18mlに、2-アミノ-3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン2.65gを加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、残渣に、  
20 2.5gの無水炭酸カリウムと6mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分撹拌した。放冷し、50mlのクロロホルムと500mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物をエタノールに分散して  
25 濾取、エタノールで洗って、3.20gの標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：197-200℃

- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;  
1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 3.80 (s, 3H), 4.

4.1 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.10 (brs, 1H), 6.83 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8 Hz, 9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)

〔実施例 7〕

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

10 エチル 8-クロロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 3.00 g を 6 ml の 4 規定塩酸と 6 ml の酢酸の混液に加えて、16 時間攪拌加熱環流した。放冷、放置し析出物をデカンテーションして取り、ついで少量の蒸留水を加えて振り、静置、デカンテーションして洗った。10 ml のエタノールを加え 1 時間攪拌加熱環流し、放冷、放置し析出物をデカンテーションして取り、ふたたび 10 ml のクロロホルムを加え 1 時間攪拌加熱環流、放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1.25 g

15

20 の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

〔実施例 8〕

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 60 mg、(3S)-3-アミノピロリジン 60 mg を 250 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、

90℃で1時間加熱環流した。1mlのエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、41mgの標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：248-250℃（分解）

5 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

1. 73 (m, 1H), 2. 03 (m, 1H), 4. 67 (m, 2H),  
6. 75 (brs, 2H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1H),  
7. 98 (d, J = 14 Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H) (一部のシグナルは水のプロトンと重なって判別できていない)

10 [実施例9]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

15 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 80mg、N-メチルピロリジン 150mg を 350mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間90℃で攪拌した。1mlのエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、86mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：260-263℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

25 3. 73 (m, 1H), 4. 09 (m, 2H), 4. 67 (m, 2H),  
6. 74 (brs, 2H), 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1H),  
7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 68 (s, 1H)

[実施例10]

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1

1-((6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-((6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ  
5 キノリン-3-カルボン酸 90 mg、3-メチルアミノアゼチジン  
二塩酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 160 mg を 400 mg  
の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90℃で攪拌した。  
0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、  
ジイソプロピルエーテルの順に洗って、92 mg の標記化合物  
10 を無色粉末として得た。

融点：259-265℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ；

2.20 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.14 (m, 2H),  
4.64 (m, 2H), 6.75 (br s, 2H), 7.86 (d,  
15 J = 14 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
68 (s, 1H)

〔実施例 11〕

1-((6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-7-  
-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-8-クロロ  
20 -6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カル  
ボン酸の合成

1-((6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-  
クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 80 mg、3-アミノ-3-メチルアゼ  
チジン二塩酸塩 60 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 350 mg  
25 の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、40分間 90℃で攪拌し  
た。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ  
タノールで洗って、64 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。  
融点：280℃以上



$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 35 (s, 3H), 4. 19 (m, 2H), 4. 30 (m, 2H),  
6. 75 (brs, 2H), 7. 86 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H),  
7. 94 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8. 68 (s, 1H)

5      [実施例 12]

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・3-ヒドロキシアゼチジン塩の合成

10      1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 60 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 800 mg のアセトニトリルに加え、1時間加熱環流した。析出物を濾取、エタ  
15      ノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、56 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：185-190℃(分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3. 45 (m, 2H), 3. 65 (m, 2H), 4. 14 (m, 2H),  
20      4. 39 (m, 1H), 4. 46 (m, 1H), 4. 68 (m, 2H),  
6. 70 (brs, 2H), 7. 80 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H),  
7. 91 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8. 52 (s, 1H)

[実施例 13]

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸・N-メチルピロリジン塩の合成

25      1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸 300 mg、3-ヒドロキシアゼチジン  
塩酸塩 110 mg、N-メチルピロリジン 300 mg を 2000 mg  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、10 時間 80 °C で攪拌し  
た。2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノー  
5 ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、222 mg の標記化合  
物を無色粉末として得た。

融点：234 - 238 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 67 (m, 4H), 2. 24 (s, 1H), 2. 38 (m, 4H),  
10 4. 18 (m, 2H), 4. 47 (m, 1H), 4. 71 (m, 2H),  
5. 73 (m, 1H), 6. 75 (brs, 2H), 7. 86 (d,  
J = 14 Hz, 1H), 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
67 (s, 1H)

[実施例 14]

15 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8  
-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-7-ピペラジノ-1, 4-  
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
20 キノリン-3-カルボン酸 50 mg、ピペラジン 50 mg を 170 mg  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90 °C で攪拌した。  
約 0.3 ml のエタノールを加えて放冷し、析出物を濾取、エタノー  
ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、33 mg の標記化合物  
を無色粉末として得た。

25 融点：273 - 277 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 82 (m, 4H), 3. 16 (m, 4H), 6. 76 (brs,  
2H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 05 (d, J =  
12 Hz, 1H), 8. 79 (s, 1H)

## 〔参考例 7〕

3, 5, 6-トリフルオロ-2-(メチルアミノ)ピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 4.5 g とメチルアミン (10% 水溶液) 10 ml を 10 ml のアセトニトリルに加え、  
5 50℃で2時間攪拌したのち、50 ml のクロロホルムを加え、250 ml の蒸留水で4回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡褐色の油状物として粗製の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

10 2.99 (d, J = 5 Hz, 3H), 4.53 (br s, 1H),  
7.20 (ddd, J = 7 Hz, 8 Hz, 9 Hz, 1H)

## 〔参考例 8〕

2-ベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジンの合成

15 上記の 3, 5, 6-トリフルオロ-2-(メチルアミノ)ピリジン全量を、10 g のベンジルアミン、とともに 20 ml の N-メチルピロリドンに加え、140℃で19時間攪拌した。放冷した後、50 ml のクロロホルムを加え、200 ml の蒸留水で6回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮  
20 し、油状物として粗製の標記化合物を得た。

## 〔参考例 9〕

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジンの合成

2-ベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジンの全量を 0.55 g の 10% パラジウム炭素とともに 10 ml のメタノールと 1 ml の濃塩酸の混液に加え、50℃で一晩水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に

濃縮し、析出した固体を濾取し、840 mgの標記化合物を淡灰色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

2. 95 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 19 (brs, 3H),  
5 6. 98 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H)

〔実施例 15〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフル  
オロ-6-メチルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

10 0. 70 gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-  
(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸  
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液5 mlに、2-アミノ  
-3, 5-ジフルオロ-6-(メチルアミノ) ピリジン430 mg  
15 を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、0. 3 gの無水  
炭酸カリウムと2 mlのN, N-ジメチルホルムアミドを加えて90  
℃で10分攪拌した。放冷し、30 mlのクロロホルムと300 ml  
の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 mlの蒸  
留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃  
20 縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテ  
ルの順に洗って、784 mgの標記化合物を無色粉末として得た。  
融点: 207-209℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 41 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 2. 98 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  
25 3H), 4. 41 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 4. 85 (brs,  
1H), 7. 23 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 9 Hz, 1H), 8. 32  
(dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 10 Hz, 1H), 8. 50 (s, 1H)

〔実施例 16〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6

ーメチルアミノピリジンー2ーイル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸の合成

エチル 8ークロロー6, 7ージフルオロー1ー(3, 5ージフルオロー6ーメチルアミノピリジンー2ーイル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボキシレート 510 mg を 3 ml の 4 ml の 4 規定塩酸と 1 ml の酢酸の混液 (1 : 1, v / v) に加えて、2 時間半攪拌加熱環流した。2 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 454 mg の標記化合物を灰色粉末として得た。

10 融点 : 236 - 242 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

2.67 (d, J = 5 Hz, 3H), 5.94 (br s, 1H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 10 Hz, 12 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)

[実施例 17]

7ー(3ーアミノアゼチジンー1ーイル)ー8ークロロー6ーフルオロー1ー(3, 5ージフルオロー6ーメチルアミノピリジンー2ーイル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸の合成

8ークロロー6, 7ージフルオロー1ー(3, 5ージフルオロー6ーメチルアミノピリジンー2ーイル)ー4ーオキソー1, 4ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸 100 mg、3ーアミノアゼチジン二塩酸塩 60 mg、Nーメチルピロリジン 120 mg を 400 mg の N, Nージメチルホルムアミドに加え、1 時間 100 °C で攪拌した。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、102 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点 : 222 - 227 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 77 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 3H), 3. 75 (m, 1H), 4. 07 (m, 2H), 4. 67 (m, 2H), 7. 19 (brs, 1H),  
7. 88 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 95 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  
5 1H), 8. 70 (s, 1H)

[参考例 10]

2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロ-4-メチルピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メチルピリジン 1. 65 g  
10 とベンジルアミン 2. 30 g を 2 ml の N-メチルピロリドンに加え、80℃で2時間攪拌した。放冷した後、25 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、粗製の標記化合物を得た。

15 [参考例 11]

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロ-4-メチルピリジンの合成

上記の粗製 2-ベンジルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロ-4-メチルピリジンの全量を 0. 18 g の 10%パラジウム炭素と 2 ml  
20 の酢酸とともに 4 ml のメタノールに加え、50℃で一昼夜水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去し、1. 35 g の標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

2. 26 (t,  $J = 2 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (brs, 2H)

25 [参考例 12]

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)-4-メチルピリジンの合成

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロ-4-メチルピリジン 1. 35 g を、3. 0 g の p-メトキシベンジルアミンとともに 3 ml

のN-メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下140℃で18時間  
攪拌した。放冷した後、30mlのクロロホルムを加え、300ml  
の蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーに付し（シリ  
5 カゲル20g、溶出液：クロロホルム・n-ヘキサン1：1→クロ  
ロホルム）淡黄色の油状物として0.90gの粗製の標記化合物を  
得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

2.15 (t,  $J = 2\text{ Hz}$ , 3H), 3.80 (s, 3H), 4.  
10 11 (br s, 2H), 4.41 (br s, 1H), 4.48 (m,  
2H), 6.87 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7.27 (d,  $J =$   
8 Hz, 2H)

〔実施例18〕

エチル 8-クロロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メト  
15 キシベンジルアミノ)-4-メチルピリジン-2-イル]-6, 7  
-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カル  
ボキシレートの合成

0.78gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-  
20 (3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸  
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液3mlに、2-アミノ  
-3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)-4  
-メチルピリジン0.90gを加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、  
残渣に、1.3gの無水炭酸カリウムと3mlのN, N-ジメチル  
25 ホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、30ml  
のクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロ  
ホルム層を300mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後減圧下に濃縮し褐色の油状物として粗製の標記化合  
物を得た。

## 〔実施例 19〕

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

5 エチル 8-クロロ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)-4-メチルピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの全量を 2.5 ml の 4 規定塩酸と 2.5 ml の酢酸の混液に加えて、3 時間攪拌加熱環流した。放冷、放置し残渣に  
10 10 ml の蒸留水を加えて減圧下に濃縮し、ついで 10 ml のエタノールを加えて減圧下に濃縮する操作を 3 回繰り返した後、残渣に 6 ml のクロロホルムを加え 1 時間攪拌加熱環流、放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 128 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

15 融点：253-257℃

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ；

2.24 (s, 3H), 6.67 (br s, 2H), 8.38 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

## 〔実施例 20〕

20 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 50 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 40 mg、N-メチルピロリジン 120 mg を 280 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90℃で攪拌した。  
25 0.4 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール



ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、45 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：243 - 245 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

5 2.23 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.05 (m, 2H),  
4.67 (m, 2H), 6.60 (brs, 2H), 7.85 (d,  
J = 14 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

[参考例 13]

10 4-(t-ブチルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロピリ  
ジンの合成

ペンタフルオロピリジン 24.5 g を 100 ml のアセトニトリルに加え、水浴につけて攪拌しながら t-ブチルアミン 30 g を滴下した。室温に戻し 150 ml のクロロホルムを加え、800 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウム  
15 で乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 23 g の標記化合物を得た。

[参考例 14]

2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチルアミノ)-3,5,6-トリ  
フルオロピリジンの合成

20 4-(t-ブチルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロピリジン 6.8 g を 7.2 g のベンジルアミンとともに 10 ml のN-メチルピロリドンに加え、115 °C で一昼夜攪拌した。放冷した後、40 ml のクロロホルムを加え、400 ml の蒸留水で 3 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に  
25 濃縮し、暗緑色の油状物として約 8.0 g の粗製の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.39 (s, 9H), 4.16 (brs, 1H), 4.55 (brs, 2H), 4.48 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)

## 〔参考例 15〕

2-アミノ-4-(t-ブチルアミノ)-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

粗製 2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチル)アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジンの 4.0 g を 0.43 g の 10% パラジウム炭素とともに 13 ml の酢酸に加え、60℃で6時間水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去し褐色の油状物として粗製の標記化合物を得た。

## 〔参考例 16〕

10 エチル 3-[(4-t-ブチルアミノ-3, 5, 6-ピリジン-2-イル)アミノ]-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロフェニル)アクリレートの合成

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート 1.4 g に無水酢酸 1.5 g、オルトギ酸トリエチル 1.5 g を加え 2 時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣の半量にクロロホルム 3 ml を加え、2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロ-4-(t-ブチルアミノ)ピリジン 1 g のクロロホルム 5 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、析出した固体を濾取、ジエチルエーテルで洗い、  
20 標記化合物 1.14 g を得た。

## 〔実施例 21〕

エチル 1-(4-t-ブチルアミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

25 エチル 3-[(4-t-ブチルアミノ-3, 5, 6-ピリジン-2-イル)アミノ]-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロフェニル)アクリレート 1.14 g の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、炭酸カリウム 700 mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルを加え抽出

し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾取し無色粉末の標記化合物 1.25 g を得た。

融点：145 - 146 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

5 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.78 (1H, br s), 8.31 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.44 (1H, s)

〔実施例 22〕

1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - (4 - t - ブチルアミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 300 mg  
15 に 12 規定塩酸 3 ml、酢酸 0.5 ml を加えて、1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール続いてジエチルエーテルで洗い、無色粉末の標記化合物 168 mg を得た。

融点：280 - 283 °C

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

7.54 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H)

〔実施例 23〕

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フ  
25 ルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、トリエチルアミン 250 mg のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 80 °C で攪拌している中に、

1 - (4 - アミノ - 3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 150 mg を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルでデカントし、残渣に  
5 エタノールを加えて固体を分散させ、濾取し固体をエタノールで洗い乾燥し、淡黄色粉末の標記化合物 85 mg を得た。

融点：230 °C 以上で分解

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO + TFA) δ ;

4. 05 (m, 1H), 4. 45 (m, 2H), 4. 77 (m, 2H),  
10 7. 50 (2H, brs), 7. 93 (d, J = 14 Hz, 1H),  
8. 32 (brs, 2H), 8. 80 (s, 1H)

[参考例 17]

#### 3, 5 - ジアミノ - 2 - クロロピリジンの合成

鉄粉 2. 19 g、水 5 ml、エタノール 10 ml を合わせ、80  
15 °C で 2 分間攪拌した。濃塩酸 1 ml を少しずつ加え、同温で液性が中性になるまで攪拌した。2 - クロロ - 3, 5 - ジニトロピリジン  
1 g をエタノール 5 ml に懸濁させ反応液に少しずつ加え、80 °C  
で 40 分攪拌した。反応液を放冷後、鉄をセライトでろ去し濾液の  
溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて固体を分散させて濾取  
20 し、標記化合物 360 mg を得た。

[参考例 18]

#### エチル 3 - [ (5 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) アミノ ] - 2 - (3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) アクリレートの合成

25 エチル 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾイルアセテート 1. 4 g に無水酢酸 1. 5 g, オルトギ酸トリエチル 1. 5 g  
を加え 2 時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣の半量にクロロホルム 3 ml を加え、3, 5 - ジア  
ミノ - 2 - クロロピリジン 360 mg のエタノール 3 ml 溶液を室

温で滴下し、室温で30分攪拌した。反応液の溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーにより精製し標記化合物200mgを得た。

〔実施例24〕

エチル 1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 3-[(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル)アクリレート180mgのN,N-ジメチルホルムアミド3ml溶液へ、炭酸カリウム57mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルを加え抽出し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾取し、淡黄色粉末の標記化合物125mgを得た。

融点：233-236℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1.39 (t, J=7Hz, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 4.46 (br s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (t, J=9Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)

〔実施例25〕

1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート100mgに濃塩酸3mlを加えて2時間還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取した。固体をエタノールで洗い、淡黄色粉末の標記化合物86mgを得た。

融点：277-281℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

7.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.41 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

[実施例 26]

5 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

3-アミノアゼチジン・二塩酸塩 53 mg、トリエチルアミン 146 mg のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 80℃で攪拌している中に、  
10 1-(5-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 80 mg を加え、80℃で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルでデカントし、残渣にエタノールを加えて固体を分散させ、濾取し固体をエタノールで洗い乾燥し、淡黄色粉末の標記化合物 45 mg を得た。

融点: 280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

3.78 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 6.04 (br, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H)

[参考例 19]

2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンの合成

5-フルオロウラシル 25.3 g を五塩化りん 72.9 g とよく混合し、徐々に加熱して 130℃として 4 時間反応した。(約 1 時間  
25 間で液化し、急速に反応が進んだ。) 300 ml の氷水と 200 ml のクロロホルムを加え、20 分攪拌した。不溶物をセライトを通して濾別し、濾液を分液した。クロロホルム層を、5%炭酸ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し褐色の油状物として(低温では結晶化) 30.6 g の標記化合物

を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 8.49 (s, 1H)

[参考例 20]

4-(*t*-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-フルオロピリミジン

5 の合成

2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン 6.4 g、*t*-ブチルアミン 7.0 g を 20 ml のアセトニトリルに加えて、50℃で 20 分攪拌した。減圧下に濃縮し、40 ml の蒸留水と 70 ml のクロロホルムを加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し、析出した淡黄色の結晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、4.1 g の標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.51 (s, 9H), 5.07 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H)

15 [参考例 21]

2-ベンジルアミノ-4-(*t*-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジンの合成

4-(*t*-ブチルアミノ)-2-クロロ-5-フルオロピリミジン 1.8 g、ベンジルアミン 4.0 g を 5 ml の *N*-メチルピロリドンに加えて、140℃で 17 時間攪拌した。300 ml の蒸留水と 40 ml のクロロホルムを加え分液した。クロロホルム層を 300 ml の蒸留水で二回洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮し、析出した淡黄色の結晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、1.9 g の標記化合物を得た。

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.40 (s, 9H), 4.54 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.71 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.65 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H)

[参考例 22]

2-アミノ-4-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジンの合成

2-ベンジルアミノ-4-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジン 1.00 g を 215 mg の 10%パラジウム炭素とともに  
5 に 8 ml の酢酸に加え、60℃で10日間水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去した。10 ml のエタノールを加えて減圧下に濃縮する操作を三回繰り返した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、25 g、溶出液：クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝200：1）で分離し、対応するフラクシ  
10 ョンを集めて減圧下に濃縮し、360 mg の標記化合物を淡灰色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.47 (s, 9H), 4.92 (brs, 1H), 5.57 (brs, 2H), 7.51 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H)

15 [実施例 27]

エチル 1-[4-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

210 mg の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル  
20 酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 ml に、2-アミノ-4-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリミジン 340 mg を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、550 mg の無  
25 水炭酸カリウムと 2 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを加えて 90℃で1時間10分搅拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、16 g、



溶出液；クロロホルム：メタノール＝200：1）で分離し、対応するフラクションを集めて減圧下に濃縮した。残渣に0.5 mlのエタノールを加えて放置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、98 mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：201－205℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ；

1.38 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.43 (s, 9H), 4.39 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.30 (brs, 1H), 8.02 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H), 8.24 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.90 (s, 1H)

〔実施例28〕

1－（4－アミノ－5－フルオロピリミジン－2－イル）－8－クロロ－6，7－ジフルオロ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸の合成

エチル 1－〔4－（ $\alpha$ -ブチルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イル〕－8－クロロ－6，7－ジフルオロ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボキシレート90 mgを0.4 mlの4規定塩酸と1 mlの酢酸の混液（1：1，v/v）に加えて、3時間半攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って48 mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：242－246℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ；

8.04 (brs, 2H), 8.33 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 9.02 (s, 1H)

〔実施例29〕

7－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－1－（4－アミノ－5－フルオロピリミジン－2－イル）－8－クロロ－6－フルオロ－

4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 25 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 20 mg、  
5 N-メチルピロリジン 50 mg を 100 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90℃ で攪拌した。0.2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、10 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

10 融点: 269-271℃ (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

3.73 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),  
7.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H),  
8.29 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)

15 [参考例 23]

2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジンの合成

2-アミノ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン 500 mg を、  
800 mg の 28% ソジウムメトキシド/メタノール溶液とともに  
1 ml のメタノールに加え、70℃ で 3 時間半攪拌した。放冷した  
20 後、25 ml のクロロホルムを加え、5 ml の蒸留水で洗浄した。  
クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、  
標記化合物を得た。

[実施例 30]

エチル 8-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピ  
25 リジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-  
ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.78 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-  
(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸

エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 ml に、2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジンを TLC で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、残渣に、0.80 g の無水炭酸カリウムと 2 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノールで洗って、  
615 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：140-143 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8 Hz, 1H),  
8.33 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz), 8.45 (s, 1H)

[実施例 31]

8-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 8-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 385 mg を 1 ml の 4 規定塩酸と 1 ml の酢酸の混液に加えて、30 分間攪拌加熱環流した。2 ml の蒸留水を加えて放冷、放置し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 297 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：205-210 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

3.92 (s, 3H), 8.39 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.

4.0 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 9.03 (s, 1H)

〔実施例 32〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-1-(3,  
5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フルオ  
5 ロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合  
成

8-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン  
-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒド  
ロキノリン-3-カルボン酸 75 mg、3-アミノアゼチジン二塩  
10 酸塩 65 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 500 mg のア  
セトニトリルに加え、1時間加熱還流した。析出物を濾取、エタノー  
ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、2.8 mg の標記化合物  
を無色粉末として得た。

融点: 171 - 175 °C

15  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

3.70 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.05 (m, 2H),  
4.66 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 8.  
34 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.79 (s, 1H)

〔実施例 33〕

20 エチル 7-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピ  
リジン-2-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒド  
ロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの合成

1.25 g の 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル酢酸  
エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2,  
25 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)アクリル酸エチルエス  
テルを溶かしたクロロホルムの溶液 10 ml に、粗製 2-アミノ-  
3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジンを TLC で反応を追跡  
しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。こ  
の溶液を減圧下に濃縮した。これに、2.0 g の無水炭酸カリウム

と 4 m l の N , N - ジメチルホルムアミドを加えて 9 0 ° C で 2 0 分  
攪拌した。放冷し、5 0 m l のクロロホルムと 3 0 0 m l の蒸留水  
を加えて分液、ついでクロロホルム層を、3 0 0 m l の蒸留水で 2  
回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。

- 5 析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピル  
エーテルの順に洗って、1 0 1 0 m g の標記化合物を淡褐色粉末と  
して得た。

融点：2 0 8 - 2 1 2 ° C

<sup>1</sup>H NMR (C D C l<sub>3</sub>) δ ;

- 10 1 . 4 2 ( t , J = 7 H z , 3 H ) , 4 . 0 4 ( s , 3 H ) , 4 .  
4 0 ( q , J = 7 H z , 2 H ) , 7 . 5 0 ( t , J = 8 H z , 1 H ) ,  
8 . 4 8 ( d , J = 7 H z ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H )

〔実施例 3 4 〕

- 7 - クロロ - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン -  
15 2 - イル ) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 ,  
8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

- エチル 7 - クロロ - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ  
ピリジン - 2 - イル ) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ  
ドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート 3 0 0 m g を  
20 1 . 5 m l の 3 規定塩酸と酢酸の混液 ( 1 : 1 , v / v ) に加えて、  
1 時間攪拌加熱環流した。2 m l の蒸留水を加えて 1 0 分加熱環流  
した後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエー  
テルの順に洗って 2 4 8 m g の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：2 2 0 - 2 2 5 ° C

- 25 <sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - D M S O ) δ ;

3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 8 . 4 2 ( t , J = 9 H z , 1 H ) , 8 .  
7 6 ( d , J = 7 H z , 1 H ) , 9 . 2 1 ( s , 1 H )

〔実施例 3 5 〕

7 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 ,

5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フルオ  
ロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-  
カルボン酸の合成

7-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン  
5 -2-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1,  
8-ナフチリジン-3-カルボン酸 82 mg、(3S)-3-アミ  
ノピロリジン 70 mg、トリエチルアミン 60 mg を 400 mg の  
N, N-ジメチルホルムアミドに加え、80℃で30分間加熱環流  
した。2.5 ml のエタノールを加えて5分加熱環流した後放冷し、  
10 析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、  
102 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

融点：231-233℃

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ；

1.65 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H),  
15 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 9 Hz,  
1H), 8.94 (s, 1H) (一部のシグナルは水のプロトンと  
重なって判別できていない)

[実施例 36]

7-[ (3S, 4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-  
20 イル]-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-  
イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-  
ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

7-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン  
-2-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1,  
25 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 85 mg、(3S, 4S)-3-  
アミノ-4-メチルピロリジン二塩酸塩 70 mg、トリエチルア  
ミン 150 mg を 500 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加  
え、80℃で30分間加熱環流した。2.5 ml のエタノールを加  
えて5分加熱環流した後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイ

ソプロピルエーテルの順に洗って、105 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：226 - 229 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

5 0.94 (br d, J = 8 Hz, 3H), 2.16 (m, 1H),  
3.95 (s, 3H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.  
35 (m, 1H), 8.95 (s, 1H) (一部のシグナルは水の  
プロトンと重なって判別できていない)

[実施例 37]

10 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8  
- ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキ  
ノリン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 8 - ブロモ - 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 3, 5 -  
- ジフルオロピリジン - 2 - イル] - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オ  
15 キソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 1.38 g  
を 3.5 ml の 4 規定塩酸と 3.5 ml の酢酸の混液に加えて、5  
時間攪拌加熱環流した。5 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物  
を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1.  
10 g の標記化合物を無色粉末として得た。

20 融点：272 - 278 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

6.80 (s, 2H), 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
38 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

[実施例 38]

25 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 6,  
7, 8 - トリフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン -  
3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [6 - (t - ブチルアミノ) - 3, 5 - ジフルオロ  
ピリジン - 2 - イル] - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 4 - オキソ -

1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 235 mg を 0.5 ml の 4 規定塩酸と 0.5 ml の酢酸の混液に加えて、7 時間攪拌加熱環流した。1 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 182 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

6.81 (brs, 2H), 8.04 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H),  
8.23 (m, 1H), 8.98 (s, 1H)

〔実施例 39〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブromo-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成  
1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブromo-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 105 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90℃で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、79 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：258-264℃(分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.73 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.69 (m, 2H),  
6.75 (brs, 2H), 7.89 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H),  
7.94 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.70 (s, 1H)

〔実施例 40〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-4-



オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1 - (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) -  
6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ  
ン-3-カルボン酸 90 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 50 mg、  
5 N-メチルピロリジン 110 mg を 270 mg の N, N-ジメチル  
ホルムアミドに加え、1時間 90℃で攪拌した。0.3 ml のエタ  
ノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロ  
ピルエーテルの順に洗って、70 mg の標記化合物を無色粉末とし  
て得た。

10 融点：256 - 260℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.44 (m, 2H),  
6.74 (br s, 2H), 7.78 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H),  
7.99 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.73 (s, 1H)

15 [実施例 41]

1 - (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) - 8  
-ブromo-6-フルオロ-7 - (3-メチルアミノアゼチジン-1  
-イル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン  
酸の合成

20 1 - (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) -  
8-ブromo-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 260 mg、3-メチルアミノアゼチジ  
ン二塩酸塩 130 mg、N-メチルピロリジン 300 mg を 800 mg  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1時間 90℃で攪拌した。  
25 0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノ  
ール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、247 mg の標記化合  
物を淡黄色粉末として得た。

融点：238 - 245℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 21 (s, 3H), 3. 46 (m, 1H), 4. 12 (m, 2H),  
4. 63 (m, 2H), 6. 75 (brs, 2H), 7. 88 (d,  
J = 14 Hz, 1H), 7. 94 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
70 (s, 1H)

5           〔実施例 4 2〕

7 - [ 3 - (エチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ( 6 -  
アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - クロロ -  
6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カル  
ボン酸の合成

10       1 - ( 6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) -  
8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ  
キノリン - 3 - カルボン酸 100 mg、3 - (エチルアミノ) アゼ  
チジン二塩酸塩 70 mg、N - メチルピロリジン 150 mg を 310 mg  
の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、15 分間 90 °C で攪拌し  
15       た。1 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、  
ジイソプロピルエーテルの順に洗って、107 mg の標記化合  
物を無色粉末として得た。

融点 : 241 - 245 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

20       0. 98 (t, J = 7 Hz, 3H), 2. 49 (q, J = 7 Hz,  
2H), 3. 55 (m, 1H), 4. 14 (m, 2H), 4. 66  
(m, 2H), 6. 76 (brs, 2H), 7. 86 (d, J = 14 Hz,  
1H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 69 (s, 1H)

〔実施例 4 3〕

25       7 - [ 3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ( 6  
- アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - クロロ  
- 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カ  
ルボン酸の合成

1 - ( 6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) -

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-(ジメチルアミノ)ア  
ゼチジン二塩酸塩 100 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を  
310 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、15 分間 90  
5 °C で攪拌した。1 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾  
取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、87 mg  
の標記化合物を無色粉末として得た。

融点: 283 - 287 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

10 2.07 (s, 6H), 3.03 (m, 1H), 4.24 (m, 2H),  
4.55 (m, 2H), 6.77 (brs, 2H), 7.86 (d,  
J = 14 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
70 (s, 1H)

[実施例 44]

15 7-[3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル]-1-(6-  
アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-  
6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カル  
ボン酸の合成

20 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 80 mg、3-(アミノメチル)アゼチ  
ジン二塩酸塩 100 mg、N-メチルピロリジン 200 mg を 280 mg  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、25 分間 90 °C で攪拌し  
た。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ  
25 タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、42 mg の標記  
化合物を無色粉末として得た。

融点: 249 - 254 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

2.67 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.21 (m, 2H),

4. 49 (m, 2H), 6. 73 (br s, 2H), 7. 80 (d, J = 14 Hz, 1H), 7. 93 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 56 (s, 1H)

[参考例 24]

5 4-アミノ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

3-クロロ-2, 4, 5, 6-テトラフルオロピリジン 20. 5 g を 100 ml のアセトニトリルに溶かし、水冷、攪拌しながら 25 %アンモニア水 30 ml を 3 回に分けて加えた。そのまま 30 分攪拌した。減圧下に濃縮した。固形残渣に 200 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、析出物を濾取し無色鱗片状晶として 16. 6 g の標記化合物を得た。

[参考例 25]

15 4-ブロモ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジンの合成

4-アミノ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン 9. 4 g を 45 ml のアセトニトリルに溶かし、45℃で攪拌しながら t-ブチルナイトライト 7. 5 g を 25 分かけて滴下した。40 分加熱還流した後、減圧下に濃縮した。残渣 150 ml のクロロホルムと 100 ml の 2N 塩酸を加え分液した。クロロホルム層を 20 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、淡黄色の油状物として 10. 2 g の標記化合物を得た。

25 [参考例 26]

4-ブロモ-2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジンの合成

4-ブロモ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン 10. 2 g と t-ブチルアミン 10. 5 g を 40 ml のアセトニトリルに

加え、1時間加熱還流したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に80 mlのクロロホルムを加え、50 mlの蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、赤橙色の油状物として12.8 gの標記化合物を得た。

5           〔参考例27〕

2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジンの合成

4-ブromo-2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジン12.8 gとトリエチルアミン2.5 gを0.57 gの10%パラジウム炭素とともに30 mlのメタノールに加  
10 え、50℃で5日間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に80 mlのクロロホルムを加え、70 mlの蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、褐色の油状物として9.3 gの標記化合物を得た。  
15

          〔参考例28〕

2-ベンジルアミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジンの合成

2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジン6.8 gを8.0 gのベンジルアミンとともに10 mlのN-メチルピロリドンに加  
20 え、150℃で一昼夜攪拌した。放冷した後、80 mlのクロロホルムを加え、300 mlの蒸留水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100 g、溶出液；クロロホルム：n-ヘキサン=1：1）に付し、淡褐色の  
25 油状物として約7.0 gの粗製の標記化合物を得た。

          〔参考例29〕

2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン及び2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フル

オロピリジンの合成

2-ベンジルアミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン 3.1 g を 0.33 g の 10% パラジウム炭素とともに 18 ml のメタノールと 1.4 g の濃塩酸の混液に加え、  
 5 30℃で1時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、10 ml の 6% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、溶出液；クロロホルム：*n*-ヘキサン＝3：1→1：1）に付し、淡褐色の油状物として 2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン 1.35 g、褐色の油状物として 2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン 0.32 g を得た。

2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン  
 15

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.44 (s, 9H), 4.32 (brs, 1H), 4.37 (brs, 1H), 7.02 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H)

2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.46 (s, 9H), 3.99 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 5.61 (dd,  $J = 2 \text{ Hz}$ ,  $8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $11 \text{ Hz}$ , 1H)

[実施例 45]

25 エチル 1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.84 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル

酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 3 ml に、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン 0.65 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固形残渣を得た。これに、0.7 g の無水炭酸カリウムと 3 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90℃ で 25 分攪拌した。放冷し、40 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.06 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：210-213℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.38 (s, 9H), 1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.41 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.84 (br s, 1H), 7.32 (d,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.32 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ , 10 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)

[実施例 46]

1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル]-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 600 mg を 2.5 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、4.5 時間攪拌加熱環流した。2 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 458 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

7.10 (brs, 2H), 7.99 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H),  
8.40 (t,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H), 8.89 (s, 1H)

5 [実施例 47]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

10 1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 90℃ で攪拌した。  
15 0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、95 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：268-270℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

20 3.71 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),  
7.04 (brs, 2H), 7.87 (d,  $J=14\text{ Hz}$ , 1H),  
7.94 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H), 8.62 (s, 1H)

[実施例 48]

1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジ



ヒドロキノリン-3-カルボン酸 103 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 85 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 85 °C で撹拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ  
5 タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、98 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：277-280 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

2.20 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 4.13 (m, 2H),  
10 4.64 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H); 7.87 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

[実施例 49]

エチル 1-[6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン  
15 -2-イル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.56 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって合成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸  
20 エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2 ml に、2-アミノ-6-(t-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン 0.42 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固形残渣を得た。これに、0.6 g の無水炭酸カリウムと 1.5 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 20 分撹拌した。放冷し、40 ml  
25 のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、2 ml のエタノールを加えて放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.48 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：207-210℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.37 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.  
40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.82 (br s, 1H), 6.  
5 52 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ , 8 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J =$   
8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ , 10 Hz,  
1H), 8.61 (s, 1H)

[実施例 50]

10 1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロ  
ロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン  
-3-カルボン酸の合成

エチル 1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジ  
ン-2-イル]-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 450 mg を 2 ml  
15 の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、3 時間攪拌加熱環  
流した。1 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタ  
ノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 342 mg の標記化  
合物を無色粉末として得た。

融点：232-235℃

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  :

6.87 (br s, 2H), 6.91 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ , 8 Hz,  
1H), 7.64 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ , 11 Hz, 1H), 8.36  
(t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (s, 1H)

[実施例 51]

25 7-(3-アミノアゼチジジン-1-イル)-1-(6-アミノ-  
5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ク  
ロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ

ン-3-カルボン酸 55 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、  
N-メチルピロリジン 80 mg を 270 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、15分90℃で撹拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピル  
5 エーテルの順に洗って、62 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：250-254℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

3.71 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),  
10 6.78 (dd,  $J = 3\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (brs, 2H), 7.60 (dd,  $J = 8\text{ Hz}, 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (s, 1H)

〔実施例 52〕

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロ  
15 ロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロ  
ロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 101 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩  
20 酸塩 85 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、30分間85℃で撹拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、82 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

25 融点：252-255℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

2.21 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 4.13 (m, 2H),  
4.62 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.81 (brs, 2H), 7.60 (dd,  $J = 8\text{ Hz}, 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.84

(d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (s, 1H)

[参考例 30]

N-(3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン-4-イル)  
フタルイミドの合成

5     3-クロロ-2, 4, 5, 6-テトラフルオロピリジン 18.5 g  
を 20.5 g のフタルイミドカリウムとともに 40 ml のジクロロ  
メタンと 20 ml の N, N-ジメチルホルムアミドの混液に加え、  
40 °C で一昼夜攪拌した。40 ml のクロロホルムを加え、500 ml  
10     の蒸留水で 2 回、500 ml の 0.5% 水酸化ナトリウム水溶液で  
1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃  
縮した。析出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、32.  
0 g の標記化合物を無色粉末として得た。

[参考例 31]

N-[2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフルオ  
15     ロピリジン-4-イル] フタルイミドの合成

N-(3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン-4-イル) フタルイミド 30.0 g を 42.2 g の t-ブチルアミンとと  
もに 150 ml のアセトニトリルに加え、30 分攪拌加熱還流した。  
減圧下に濃縮し、200 ml のクロロホルムを加え、100 ml の  
20     蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下  
に濃縮し、標記化合物を無色固形残渣として得た。

[参考例 32]

N-(2-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-4  
25     -イル) フタルイミドの合成

N-[2-(t-ブチルアミノ)-5-クロロ-3, 6-ジフル  
オロピリジン-4-イル] フタルイミドの全量を 80 ml のトリフ  
ルオロ酢酸に加え、70 °C で 5 時間半攪拌した。減圧下に濃縮した。  
析出物をクロロホルムに分散して濾取し、19.5 g の標記化合物  
を無色粉末として得た。

## 〔参考例 3 3〕

N-(2, 5-ジクロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-4-イル)  
フタルイミドの合成

N-(2-アミノ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-  
5 4-イル) フタルイミド 21.3 g を 14.0 g の塩化第二銅と  
ともに 80 ml のアセトニトリルに加え、室温で攪拌しながら t-ブ  
チルナイトライト 15.8 g を 30 ml のアセトニトリルに溶かし  
て 10 分かけて滴下した。60℃で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮  
した。残渣 500 ml のクロロホルムと 250 ml の 2 N 塩酸を加  
10 え分液した。クロロホルム層を 50 ml の蒸留水で洗浄した。クロ  
ロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析  
出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、16.2 g の標  
記化合物を無色粉末として得た。

## 〔参考例 3 4〕

4-アミノ-2, 5-ジクロロ-3, 6-ジフルオロピリジンの合  
成

N-(2, 5-ジクロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-4-イ  
ル) フタルイミド 16.2 g を 20 ml の 25% アンモニア水溶液  
とともに 100 ml のクロロホルムと 40 ml のメタノールの混液  
20 に加え、室温で 30 分攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に 150 ml  
のクロロホルムを加え、20 ml の 15% 水酸化ナトリウム水溶液、  
ついで 10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物として 4.55 g の  
標記化合物を無色粉末として得た。

## 25 〔参考例 3 5〕

4-アミノ-2, 5-ジフルオロピリジンの合成

4-アミノ-2, 5-ジクロロ-3, 6-ジフルオロピリジン 4.  
5 g とトリエチルアミン 4.5 g を 0.40 g の 10% パラジウム  
炭素とともに 40 ml のメタノールに加え、50℃で 12 日間水素

添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 100 ml のクロロホルムを加え、10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣にトリエチルアミン 1.5 g、10%パラジウム炭素 0.35 g、  
5 メタノール 30 ml を加え、50℃で41時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に100 ml のクロロホルムを加え、10 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物として 2.67 g の標記化合物を無色固体として得た。

10 [参考例 36]

2-ベンジルアミノ-4-アミノ-5-フルオロピリジンの合成

4-アミノ-2,5-ジフルオロピリジン 410 mg を 930 mg のベンジルアミンとともに 1 ml のN-メチルピロリドンに加え、窒素雰囲気下 150℃で3日間反応した。放冷した後、30 ml の  
15 クロロホルムを加え、300 ml の蒸留水で2回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、15 g、溶出液；クロロホルム：メタノール＝1：0→50：1）に付し、無色固体として 400 mg の標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

4.06 (brs, 2H), 4.40 (d, J = 6 Hz, 2H),  
4.60 (brs, 1H), 5.69 (d, J = 6 Hz, 1H),  
7.33 (m, 5H), 7.75 (d, J = 3 Hz, 1H)

[参考例 37]

25 2,4-ジアミノ-5-フルオロピリジン塩酸塩の合成

2-ベンジルアミノ-4-アミノ-5-フルオロピリジン 350 mg を 50 mg の 10%パラジウム炭素とともに 400 mg の濃塩酸を加えた 4 ml のメタノールに加え、40℃で2日間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 10 ml の

蒸留水を加え、減圧下に濃縮する操作を4回、10 mlのエタノールを加え、減圧下に濃縮する操作を2回行った。残渣として260 mgの標記化合物を黄橙色ペーストとして得た。

〔参考例38〕

- 5 エチル 3-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレート、及びエチル 3-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレートの合成
- 10 0.34 gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液1.2 mlに、2, 4-ジアミノ-5-フルオロピリジン塩酸塩0.25 gを0.28 g
- 15 のN-メチルピロリジンとともに加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。残渣に、0.52 gの無水炭酸カリウムと0.8 mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分攪拌した。放冷し、20 mlのクロロホルムと100 mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、100 mlの蒸留水で洗浄した後、無水
- 20 硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、14 g、溶出液；クロロホルム：メタノール=1：0→100：1)に付し、主生成物を含有するフラクションを減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.06 gの
- 25 標記混合物(NMRでは約1：1)を淡褐色粉末として得た。

〔実施例53〕

エチル 1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 3-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレートおよびエチル 3-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリレートの混合物 150 mg に、230 mg の無水炭酸カリウムと 450 mg の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 100℃ で 20 分撹拌した。放冷し、20 ml のクロロホルムと 100 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、100 ml の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、3.2 g、溶出液：クロロホルム：メタノール = 100 : 1）に付し、主生成物を含有するフラクションを減圧下に濃縮した。黄色固形残渣として 35 mg の標記化合物を得た。

融点：140 - 148℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1. 38 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 37 (q, J = 7 Hz, 2H), 4. 78 (br s, 2H), 6. 78 (d, J = 6 Hz, 1H), 8. 11 (d, J = 3 Hz, 1H), 8. 27 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8. 55 (s, 1H)

[実施例 54]

1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 35 mg を 400 mg の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1) に加えて、3 時間撹拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 31 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。



融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

6.86 (brs, 2H), 7.00 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H),  
8.12 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H), 8.39 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
5 1H), 8.74 (s, 1H)

〔実施例55〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

10 1-(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸23mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩20mg、N-メチルピロリジン50mgを110mgのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、20分間90℃で攪拌した。500mgのエタ  
15 ノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、23mgの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.66 (m, 2H),  
6.77 (brs, 2H), 6.92 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H),  
7.86 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.57 (s, 1H)

〔参考例39〕

25 メチル 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチネートの合成

2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸21.0g、オキサリルクロリド10ml、N,N-ジメチルホルムアミド10滴を60mlのジクロロメタンに加え、室温で一昼夜攪拌した。溶媒と過剰の試薬を減圧下に留去し、残渣を50mlのクロロホルムに溶解した。

- これに 10 ml のメタノールを滴下した。室温で 60 分攪拌した後、15 g の無水炭酸カリウムを加え、さらに 30 分攪拌した。反応液に 150 ml のクロロホルムと 150 ml の蒸留水を加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。
- 5 無色油状残渣として 26.6 g の粗製の標記化合物を得た。

[参考例 40]

メチル 6-tert-ブチルアミノ-2,5-ジフルオロニコチネートの合成

- 上記で合成したメチル 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチネートの 4 分の 3 (19.95 g) フッ化カリウム (スプレードライド) 14.5 g、テトラメチルアンモニウムクロリド 1.6 g を 30 ml のジメチルスルホキシドに加え、110℃で 2 時間半攪拌した。放冷し、100 ml のクロロホルムを加え、1 l の蒸留水で 2 回、1 l の 1% 炭酸ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣として粗製のメチル 2,5,6-トリフルオロニコチネートを得た。これを 60 ml のアセトニトリルに溶かし、12.0 g の tert-ブチルアミンを加えた。減圧下に濃縮し、残渣に 100 ml のクロロホルムと 60 ml の蒸留水を加え分液した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物を n-ヘキサンに分散して濾取し、6.85 g の標記化合物を無色結晶として得た。
- 15
- 20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

- 1.50 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 5.04 (brs, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7\text{ Hz}, 11\text{ Hz}$ , 1H)
- 25

[参考例 41]

メチル 6-tert-ブチルアミノ-5-フルオロ-2-(1,1,3,3-テトラメチルブチルアミノ)ニコチネートの合成

メチル 6-tert-ブチルアミノ-2,5-ジフルオロニコチネー

ト 2.44 g、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン 4.0 g  
を 7 ml の N-メチルピロリドンに加え、140℃で16時間攪拌  
した。放冷し、50 ml のクロロホルムを加え、300 ml の蒸留  
水で3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥  
5 後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣をカラムクロマトグラフィー（シ  
リカゲル、40 g、溶出液；クロロホルム：n-ヘキサン=1：1）  
に付し、無色油状残渣として2.90 gの標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

0.96 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.53 (s, 6H),  
10 3.76 (s, 3H), 4.87 (brs, 1H), 7.52 (d,  
J = 12 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H)

〔参考例 42〕

2-*t*-ブチルアミノ-3-フルオロ-5-メチル-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジンの合成

15 リチウムアルミニウムヒドライド 850 mg を 20 ml のテト  
ラヒドロフランに分散した。水冷し攪拌しながら2.80 g のメチ  
ル 6-*t*-ブチルアミノ-5-フルオロ-2-(1, 1, 3, 3-  
テトラメチルブチルアミノ)ニコチネートを30 ml のテトラヒ  
ドロフランに溶かして滴下した。反応器を50℃の油浴につけ2時  
20 間半攪拌した。水冷し、8 ml の酢酸エチルを滴下して、1時間攪  
拌した。ついで、8 ml のエタノールを滴下して、1時間攪拌した。  
さらに、8 ml の蒸留水を滴下して、一晚攪拌した。析出物を濾別  
し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シ  
リカゲル、40 g、溶出液；クロロホルム：n-ヘキサン=1：1）  
25 に付し、無色油状残渣として1.67 gの標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

0.99 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.52 (s, 6H),  
1.91 (s, 3H), 3.73 (brs, 1H), 4.11 (brs,  
1H), 6.81 (d, J = 12 Hz, 1H)

## 〔参考例 4 3〕

2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンの合成

2-*t*-ブチルアミノ-3-フルオロ-5-メチル-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジン 340 mg を 800 mg のトリフルオロ酢酸に加え、室温で 30 分放置した。減圧下に濃縮し、淡褐色の固形残渣として粗製の 2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンを得た。

## 〔実施例 5 6〕

エチル 1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

280 mg の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、上記の 2, 6-ジアミノ-3-フルオロ-5-メチルピリジンの全量を、2 ml のメタノール、4 ml のクロロホルムとともに加えた。40 分室温に放置したのち、減圧下に濃縮した。残渣に、600 mg の無水炭酸カリウムと 1 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 85 °C で 15 分撹拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を 300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に 0.5 ml のエタノールを加えて一晩放置した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、171 mg の標記混合物を無色粉末として得た。

融点：198-202 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.

3.9 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.71 (brs, 2H), 7.25 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (s, 1H)

[実施例 57]

5 1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 160 mg を 800 mg の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、30 分攪拌加熱環流した。0.5 ml の蒸留水を加えて放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 145 mg の標記化合物を淡褐色粉末として得た。

15 融点: 279-284 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.94 (s, 3H), 6.62 (brs, 2H), 7.57 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8.40 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.72 (s, 1H)

20 [実施例 58]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

25 1-(6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 80 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 60 mg、N-メチルピロリジン 120 mg を 250 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、85 °C で 45 分間攪拌し

た。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、72 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：256 - 258 °C (分解)

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.90 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.03 (m, 2H),  
4.66 (m, 2H), 6.57 (brs, 2H), 7.52 (d,  
J = 11 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.  
47 (s, 1H)

10 [実施例 59]

7 - [3 - (メチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] - 1 - (6 -  
アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 8 - ク  
ロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3  
- カルボン酸の合成

15 1 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イ  
ル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ  
ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 25 mg、3 - (メチルアミノ)  
アゼチジン二塩酸塩 25 mg、N - メチルピロリジン 70 mg を 90 mg  
の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、85 °C で 45 分間攪拌し  
20 た。0.2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ  
タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、20 mg の標記  
化合物を無色粉末として得た。

融点：251 - 253 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

25 1.90 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 3.44 (m, 1H),  
4.12 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 6.57 (brs,  
2H), 7.52 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.86 (d, J  
= 14 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)

[参考例 44]

6-*t*-ブチルアミノ-2-クロロ-3-シアノ-5-フルオロピ  
リジンの合成

2, 6-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロピリジン 7.6 g  
のアセトニトリル溶液 40 ml に *t*-ブチルアミン 8.8 g を加え  
5 て、室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を留去した。残渣に塩化メ  
チレン、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、  
溶媒を留去し 6 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点: 84 - 85 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

10 1.50 (s, 9H), 5.15 (br s, 1H), 7.25 (d,  
J = 11 Hz, 1H)

[参考例 45]

2-ベンジルアミノ-6-*t*-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フ  
ルオロピリジンの合成

15 6-*t*-ブチルアミノ-2-クロロ-3-シアノ-5-フルオロ  
ピリジン 6 g の *N*-メチルピロリドン 40 ml 溶液にベンジルアミ  
ン 6.3 g を加え、窒素置換下で 160 °C で 3 時間攪拌した。反応  
液を放冷後、クロロホルム、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグ  
ネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣から析出した結晶を濾取し、  
20 標記化合物 2 g を淡黄色粉末として得た。

性状:

融点: 138 - 140 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1.38 (s, 9H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.  
25 87 (br s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 7.31 (s,  
5H)

[参考例 46]

2-アミノ-6-*t*-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピ  
リジンの合成

2-ベンジルアミノ-6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン 500 mg に酢酸 3 ml、エタノール 0.5 ml を加え、パラジウムブラックをミク로스パーテルで 10 杯加え、水素置換下 60℃ で 2 日間攪拌した。メンブランフィルターで触媒を  
5 濾去し、濾液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗製で約 300 mg の標記化合物を得た。

〔実施例 60〕

10 エチル 1-(6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボキシレートの合成

3-エトキシ-2-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステル 420 mg のエタノール 2 ml  
15 溶液に未精製の 2-アミノ-6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン 300 mg のエタノール 2 ml 溶液を室温で滴下し、一晩攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣の N,N-ジメチルホルムアミド 3 ml に、炭酸カリウム 210 mg を加え室温で 90 分間 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加  
20 え抽出し有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をエタノールで濾取し、ジエチルエーテルで洗い、280 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：245℃以上（分解）

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

25 1.39 (s, 9H), 1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.39 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

〔実施例 61〕



1-(6-アミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-t-ブチルアミノ-3-シアノ-5-フルオ  
5 ロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,  
4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボキシレート 280 mg  
に 12 規定塩酸 3 ml を加えて、6 時間加熱還流した。反応液を放  
冷後、析出した固体を濾取し、エタノール続いてジエチルエーテル  
で洗い、120 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

10 融点：277℃以上（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

8.00 (b r s, 2H), 8.21 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H),

8.40 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 9.05 (s, 1H)

〔実施例 62〕

15 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボン酸の合成

3-アミノアゼチジン・二塩酸塩 40 mg、トリエチルアミン 80 mg、  
20 N,N-ジメチルホルムアミド 300 mg 溶液を 90℃で攪拌して  
いる中に、1-(6-アミノ-3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,  
7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボン酸 50 mg を加え、90℃  
で 10 分間攪拌した。反応液にエタノール 1 ml を加えて、析出し  
25 た固体を濾取、乾燥し、36 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：290℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

4.09 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.79 (m, 2H),

7.90-8.06 (m, 3H), 8.16 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8.33 (br s, 2H), 8.85 (s, 1H)

[実施例63]

エチル 1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピ  
5 リジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-8-メチル-1,4-  
ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 2,4,5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイルアセ  
テート 3.4 g に無水酢酸 3.2 g、オルト蟻酸トリエチル 2.3 g  
を加え4時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共  
10 沸させた。残渣にエタノール 5 ml を加え、0℃で、2-アミノ-  
6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン 2.7 g  
をエタノール 20 ml に溶解させたものを滴下し、室温で20分間  
攪拌した。反応液の溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付し酢酸エチル：ヘキサン、1：8の溶出部より4.6 g  
15 の油状のエチル 2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メチルベ  
ンゾイル)-3-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオ  
ロピリジン-2-イル]アミノアクリレートを得た。

得られたエチル 2-(2,4,5-トリフルオロ-3-メチル  
ベンゾイル)-3-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフル  
20 オロピリジン-2-イル]アミノアクリレート 4.6 g のジメチル  
ホルムアミド 10 ml 溶液へ、炭酸カリウム 1.35 g を加え、100  
°C で50分間攪拌した。反応液に、水、酢酸エチルを加え抽出し  
有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣  
をエタノールで濾取し、ジエチルエーテルで洗い、2.6 g の標記  
25 化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：207-211℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.34-1.48 (m, 12H), 1.82 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.75 (br s,

1 H), 7.23 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)

〔実施例 64〕

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1- [6- (t-ブチルアミノ) -3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル] -6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2.5 g に 12 規定塩酸 10 ml を加えて、一晩加熱還流した。反応液を放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール続いてジエチルエーテルで洗い、1.7 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点: 274 - 277 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

1.84 (s, 3 H), 6.91 (br s, 2 H), 8.03 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.25 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H)

〔実施例 65〕

7- (3-アミノアゼチジン-1-イル)-1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の合成

3-メチルアミノアゼチジン・二塩酸塩 70 mg、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン 200 mg、ピリジン 300 mg 溶液を 100 °C で攪拌している中に、1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 110 mg を加え、100 °C で 6 分間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣に酢酸 1 滴、エタノール 3 ml を加熱しながら加え放置し、析出した固体を濾取、乾燥し、13 mg の淡黄色粉末として標記化合物を

得た。

融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 60 (s, 3H), 3. 77 (m, 2H), 3. 93 (m, 1H),  
5 4. 46 (m, 2H), 6. 86 (brs, 2H), 7. 75 (d,  
J = 13 Hz, 1H), 7. 95 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
70 (s, 1H)

〔実施例 66〕

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6  
10 -フルオロ-8-メチル-7- (3-メチルアミノアゼチジン-1  
-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カルボン  
酸の合成

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ  
15 キノリン-3-カルボン酸 180 mg、3-メチルアミノアゼチジ  
ン・二塩酸塩 110 mg を用いたほかは実施例 65 と同様にして標  
記化合物を 20 mg の淡黄色粉末として得た。

融点：229℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 1. 63 (s, 3H), 2. 21 (s, 3H), 3. 87 (m, 1H),  
4. 02 (m, 1H), 4. 43 (m, 2H), 6. 86 (brs,  
2H), 7. 75 (d, J = 14 Hz, 1H), 7. 97 (t, J  
= 10 Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H)

〔実施例 67〕

25 7- (3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1- (6  
-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6-フルオ  
ロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノロン-3-カ  
ルボン酸の合成

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-

6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 180 mg、3-アミノ-3-メチルアゼチジン・二塩酸塩 110 mg を用いたほかは実施例 65 と同様に淡黄色粉末として 60 mg の標記化合物を得た。

5 融点: 235℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1. 37 (s, 3H), 1. 62 (s, 3H), 3. 87 (m, 1H),  
4. 08 (m, 3H), 6. 85 (brs, 2H), 7. 74 (d,  
J = 14 Hz, 1H), 7. 96 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.  
10 70 (s, 1H)

[実施例 68]

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,  
8-ジフルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

15 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 65 mg、3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩 45 mg、N-メチルピロリジン 100 mg を 200 mg の N,  
N-ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、85℃  
20 で 30 分間攪拌した。0. 2 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、52 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点: 262-268℃(分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

25 2. 19 (s, 3H), 3. 52 (m, 1H), 4. 01 (m, 2H),  
4. 44 (m, 2H), 6. 75 (brs, 2H), 7. 77 (d,  
J = 13 Hz, 1H), 7. 99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.  
74 (s, 1H)

[実施例 69]

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-  
-ブロモ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-  
-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  
の合成

- 5     1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 110 mg、3-ヒドロキシアゼチジン  
塩酸塩 50 mg、N-メチルピロリジン 100 mg を 270 mg の  
N, N-ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、85  
10   ℃で 25 分間攪拌した。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、  
析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、  
101 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点: 215-220℃

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

- 15   4.06 (m, 2H), 4.51 (m, 3H), 5.75 (br s,  
1H), 6.76 (br s, 2H), 7.79 (d, J = 13 Hz,  
1H), 7.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H)

[実施例 70]

- 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-  
20   -クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-  
-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  
の合成

- 25   1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 2.00 g、3-ヒドロキシアゼチジン  
塩酸塩 1.00 g、N-メチルピロリジン 2.00 g を 3.5 g の  
N, N-ジメチルホルムアミドにエタノール 0.2 ml とともに加  
え、85℃で 10 分間攪拌した。減圧下に溶媒等を留去した。残渣  
に 10 ml のエタノールを加え、10 分間加熱還流した後放冷し、

析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、  
2. 10 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：235 - 238 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

- 5 4.18 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.72 (m, 2H),  
5.74 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (brs, 2H),  
7.86 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.70 (s, 1H)

〔実施例 71〕

- 10 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6,  
8-ジフルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-  
4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

- 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリ  
15 ン-3-カルボン酸 125 mg、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩  
60 mg、N-メチルピロリジン 120 mg を 280 mg の N, N-  
ジメチルホルムアミドにエタノール 3 滴とともに加え、85 °C で  
10 分間攪拌した。0.8 ml のエタノールを加えた後放冷し、析  
20 出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、  
90 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：269 - 272 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

- 4.06 (m, 2H), 4.51 (m, 3H), 5.75 (brs,  
1H), 6.76 (brs, 2H), 7.79 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ ,  
25 1H), 7.99 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.75 (s, 1H)

〔実施例 72〕

エチル 8-ブロモ-1-[6-(t-ブチルアミノ)-5-フル  
オロピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

0.65 g の 3-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-  
(3-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸  
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 1 ml に、2-アミノ  
5-6-(*t*-ブチルアミノ)-5-フルオロピリジン 0.3 g を加  
えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄橙色の固形残渣を得た。これ  
に、0.4 g の無水炭酸カリウムと 2 ml の N, N-ジメチルホル  
ムアミドを加えて 90℃ で 25 分攪拌した。放冷し、25 ml のク  
ロロホルムと 400 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホル  
ム層を、400 ml の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム  
10 で乾燥後減圧下に濃縮し、2 ml のエタノールを加えて放置した。  
析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピル  
エーテルの順に洗って、0.53 g の標記化合物を淡黄色粉末とし  
て得た。

15 融点：192-195℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.37 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.  
40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.83 (br s, 1H), 6.  
50 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ , 8 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J =$   
20 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.35 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H),  
8.65 (s, 1H)

[実施例 73]

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ブロ  
モ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン  
25 -3-カルボン酸の合成

エチル 8-ブロモ-1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-5-フル  
オロピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-  
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 480 mg を 4 ml  
の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、2 時間攪拌加熱環



流した。4 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 345 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点：245 - 251 °C (分解)

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

6.84 - 6.92 (m, 3H), 7.64 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ , 11 Hz, 1H), 8.40 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.79 (s, 1H)

[実施例 74]

10 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 80 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 55 mg、  
15 N-メチルピロリジン 150 mg を 250 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、10 分間 90 °C で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、68 mg の標記化合物を無色粉末として得た。  
20

融点：245 - 250 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.72 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),  
6.73 (dd,  $J = 2\text{ Hz}$ , 8 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H),  
25 7.59 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ , 10 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

[実施例 75]

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)

－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸の合成

1－（6－アミノ－5－フルオロピリジン－2－イル）－8－ブ  
ロモ－6，7－ジフルオロ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリ  
ン－3－カルボン酸 80 mg、3－メチルアミノアゼチジン二塩酸  
5 塩 80 mg、N－メチルピロリジン 200 mg を 250 mg の N，  
N－ジメチルホルムアミドに加え、10 分間 85℃で攪拌した。0.  
5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、  
ジイソプロピルエーテルの順に洗って、66 mg の標記化合物を無  
色粉末として得た。

10 融点：210－218℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR（d<sub>6</sub>－DMSO）δ；

2.22（s，3H），3.48（m，1H），4.12（m，2H），  
4.61（m，2H），6.74（d，J＝10 Hz，2H），6.  
81（br s，2H），7.59（t，J＝10 Hz，1H），7.  
15 87（d，J＝14 Hz，1H），8.68（s，1H）

〔参考例 47〕

2－アミノ－5－クロロ－3，6－ジフルオロピリジンの合成

2－アミノ－4－ブロモ－5－クロロ－3，6－ジフルオロピリ  
ジン 2.7 g とトリエチルアミン 1.15 g を 0.145 g の 10  
20 % パラジウム炭素とともに 25 ml のメタノールに加え、室温で 1.  
5 時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去し  
た。残渣に 50 ml のクロロホルムを加え、30 ml の蒸留水で洗  
浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に  
濃縮した。生じた無色リン片状晶をジイソプロピルエーテルと n－  
25 ヘキサンの混液（1：2）に分散して濾取し、1.62 g の標記化  
合物を得た。

〔参考例 48〕

2－アミノ－5－クロロ－3－フルオロ－6－（p－メトキシベン  
ジルアミノ）ピリジンの合成

2-アミノ-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジン 510 mg  
を 910 mg の p-メトキシベンジルアミンとともに 2 ml の N-  
メチルピロリドンに加え、150℃で一昼夜攪拌した。放冷した後、  
60 ml のベンゼンと n-ヘキサンの混液 (1:1、v/v) を加  
え、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色の油状物として 960 mg  
の粗製の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

3.80 (s, 3H), 4.35 (brs, 2H), 4.50 (m,  
2H), 4.86 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8 Hz,  
2H), 7.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.27 (d, J  
= 8 Hz, 2H)

〔実施例 76〕

エチル 8-クロロ-1-[5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-  
メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフ  
ルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシ  
レートの合成

0.56 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-  
(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸  
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2 ml に、2-アミノ  
-5-クロロ-3-フルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)  
ピリジン 0.66 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これ  
に、0.5 g の無水炭酸カリウムと 1.5 ml の N,N-ジメチル  
ホルムアミドを加えて 90℃で 20 分間攪拌した。放冷し、30 ml  
のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロ  
ホルム層を、300 ml の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後減圧下に濃縮し、4 ml のエタノールを加えて放置し  
た。析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に

洗って、0.56 gの標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：168-171℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 3.80 (s, 3H), 4.  
5 40 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.42 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H),  
5.46 (br s, 1H), 6.83 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 2H),  
7.18 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8.29 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H)

[実施例 77]

10 エチル 1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-  
2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 8-クロロ-1-[5-クロロ-3-フルオロ-6-(p  
-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7-ジフ  
15 ルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシ  
レート 530 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で30分  
間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に4 mlのエタノールを加えて  
再び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エ  
タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、462 mgの標  
20 記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：186-189℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  
2H), 5.02 (br s, 2H), 7.57 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
25 2H), 8.30 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H)

[実施例 78]

1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-  
8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒド  
ロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 430 mg を 2 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、6 時間攪拌加熱環  
5 流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 375 mg の標記化合物を無色粉末として得た。  
融点: 280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

6.86 (brs, 2H), 8.15 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H),  
10 8.38 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.95 (s, 1H)

[実施例 79]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン

15 酸の合成

1-(6-アミノ-5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 90 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 160 mg を 280 mg  
20 の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、20 分間 85℃で攪拌した。0.3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、50 mg の標記化合物を無色粉末として得た。

融点: 240-245℃

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

3.71 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.66 (m, 2H),  
6.79 (brs, 2H), 7.85 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H),  
8.08 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.70 (s, 1H)

[参考例 49]

2, 3, 5-トリフルオロ-6-イソプロピルアミノピリジンの合成

2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン 6.0 g とイソプロピルアミン 6.0 g を 20 ml のアセトニトリルに加え、室温で 2 時間 5 間攪拌したのち、減圧下に濃縮した。40 ml のクロロホルムを加え、50 ml の 3% 炭酸カリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、無色の油状物として 1.9 g の標記化合物を得た。

[参考例 50]

10 3, 5-ジフルオロ-2-イソプロピルアミノ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジンの合成

上記の 2, 3, 5-トリフルオロ-6-イソプロピルアミノピリジンの全量を、3.1 g の p-メトキシベンジルアミンとともに 4.1 g の N-メチルピロリドンに加え、150℃で 15 時間攪拌した。15 放冷した後、50 ml のベンゼンと n-ヘキサンの混液 (1:1、v/v) を加え、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色の油状物として 3.9 g の粗製の標記化合物を得た。

[参考例 51]

20 2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-イソプロピルアミノピリジンの合成

3, 5-ジフルオロ-2-イソプロピルアミノ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 1.9 g にトリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温で 15 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 25 ml 25 のクロロホルムを加え、25 ml の 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、溶出液: クロロホルム) に付し、褐色の油状物として 0.6 g の標記化合物を得た。

## 〔実施例 80〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフル  
オロ-6-イソプロピルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ  
-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

- 5 0.70 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-  
(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸  
エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 2.5 ml に、上記の  
2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-イソプロピルアミノピリジ  
10 ン 600 mg を加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、600 mg  
の無水炭酸カリウムと 2 ml の N, N-ジメチルホルムアミドを加  
えて 90 °C で 20 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと  
400 ml の蒸留水を加えて分液、ついてクロロホルム層を、400 ml  
の蒸留水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃  
15 縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテ  
ルの順に洗って、620 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。  
融点：206-209 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

- 1.20 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 7 Hz,  
20 3H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.11 (m, 1H),  
4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.60 (br s, 1H),  
7.22 (dd, J = 8 Hz, 9 Hz, 1H), 8.32 (dd,  
J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)

## 〔実施例 81〕

- 25 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6  
-イソプロピルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソ-1, 4  
-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフル  
オロ-6-イソプロピルアミノピリジン-2-イル)-4-オキ

ソー 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 300 mg  
を 3 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1, v / v) に加えて、  
19 時間攪拌加熱環流した。析出物を濾取し、エタノール、ジイソ  
プロピルエーテルの順に洗って 265 mg の標記化合物を黄色粉末  
5 として得た。

融点 : 226 - 230 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.10 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  
3H), 3.94 (m, 1H), 7.02 (br d,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
10 2H), 7.97 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.39 (t,  $J =$   
9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)

[実施例 82]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フル  
オロ-1-(3, 5-ジフルオロ-6-イソプロピルアミノピリジ  
15 ン-2-イル)-4-オキソー 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カ  
ルボン酸の合成

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3, 5-ジフルオロ-  
6-イソプロピルアミノピリジン-2-イル)-4-オキソー 1,  
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 55 mg、3-アミノアゼ  
20 チジン二塩酸塩 35 mg、N-メチルピロリジン 120 mg を 160 mg  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 80 °C で攪拌し  
た。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エ  
タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、51 mg の標記  
化合物を無色粉末として得た。

25 融点 : 220 - 223 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.13 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  
3H), 3.70 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.06  
(m, 1H), 4.65 (m, 2H), 6.92 (br d,  $J = 7\text{ Hz}$ ,



2 H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1 H), 7.92 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)

〔実施例 83〕

エチル 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p - メトキシベンジル  
5 アミノ) ピリジン - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ  
- 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート  
の合成

5.6 g の 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロベンゾイル酢酸  
エチルエステルから常法によって作成した 3 - エトキシ - 2 - ペン  
10 タフルオロベンゾイルアクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロ  
ホルム溶液 20 ml に、2 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 6 - (p  
- メトキシベンジルアミノ) ピリジンを TLC で分析してアクリル  
酸エチルエステルのスポットが消失するまで加えた。この溶液を減  
圧下に濃縮した。残渣に 4.3 g の無水炭酸カリウムと 15 ml の  
15 N, N - ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分間攪拌した。  
放冷し、100 ml のクロロホルムと 1 l の蒸留水を加えて分液、  
ついでクロロホルム層を、1 l の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに  
分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗っ  
20 て、6.15 g の標記化合物を無色粉末として得た。

融点: 203 - 208 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.  
40 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H),  
25 5.46 (br s, 1 H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2 H),  
7.18 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8 Hz,  
1 H), 8.29 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)

〔実施例 84〕

エチル 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イ

ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ  
ヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートの合成

エチル 1 - [ 3, 5 - ジフルオロ - 6 - ( p - メトキシベンジ  
ルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ] - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオ  
5 ロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレ  
ート 1080 mg にトリフルオロ酢酸 4 ml を加え、室温で 30 分間  
放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 4 ml のエタノールを加えて再  
び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタ  
ノールで洗って、960 mg の標記化合物を灰色粉末として得た。

10 融点 : 223 - 230 °C

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ;

1. 39 ( t , J = 7 Hz , 3 H ) , 4. 38 ( d , J = 7 Hz ,  
2 H ) , 4. 83 ( b r s , 2 H ) , 6. 83 ( d , J = 9 Hz ,  
2 H ) , 7. 35 ( t , J = 9 Hz , 1 H ) , 8. 32 ( s , 1 H )

15 [ 実施例 85 ]

1 - ( 6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) - 5,  
6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - ( 6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 -  
20 イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 -  
ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート 320 mg を 2 ml の 4  
規定塩酸と酢酸の混液 ( 1 : 1 ) に加えて、3 時間攪拌加熱環流し  
た。放冷し、析出物を濾取し、エタノールで洗って 280 mg の標  
記化合物を無色粉末として得た。

25 融点 : 236 - 242 °C

<sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) δ ;

6. 82 ( b r s , 2 H ) , 8. 03 ( t , J = 9 Hz , 1 H ) ,  
8. 92 ( s , 1 H )

[ 実施例 86 ]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5, 6, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-  
5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ  
キノリン-3-カルボン酸 100 mg、3-アミノアゼチジン二塩  
酸塩 70 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 300 mg の N,  
N-ジメチルホルムアミドに加え、30 分間 90 °C で攪拌した。0.  
3 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、  
ジイソプロピルエーテルの順に洗って、50 mg の標記化合物を淡  
黄色粉末として得た。

融点：264-271 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

3.77 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.46 (m, 2H),  
6.75 (brs, 2H), 7.97 (t, J = 9 Hz, 1H),  
8.66 (s, 1H)

[実施例 87]

エチル 5-ベンジルアミノ-1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 1-[3, 5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1.58 g を 0.68 g のベンジルアミンとともに 8 ml のトルエンに加え、110 °C で 20 分間攪拌した。放冷し 15 ml のトルエンと 15 ml の n-ヘキサンを加え、300 ml の蒸留水で 2 回洗淨した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に 4 ml のエタノールを加えて放置し、析出物を濾取し、

エタノールで洗って、1.20 g の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：146 - 148 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

5 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.47 (brs, 1H), 4.68 (m, 2H), 5.01 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.16 - 7.40 (m, 10H), 8.22 (s, 1H)

10 [実施例 88]

エチル 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5-ベンジルアミノ-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 5-ベンジルアミノ-1-[3,5-ジフルオロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-イル]-6,7,8-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 600 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 20 分間放置した。減圧下に濃縮し、残渣に 3 ml のエタノールを加えて再び減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して  
20 濾取し、エタノールで洗って、530 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：176 - 180 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

25 1.36 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.47 (brs, 1H), 4.68 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.74 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.24 - 7.40 (m, 6H), 8.21 (s, 1H)

[実施例 89]

エチル 5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリ

ジシン-2-イル)-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

エチル 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 260 mg を 50 mg の 10% パラジウム炭素とともに 5 ml の酢酸に加え、室温で 4 時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に 10 ml のエタノールを加えて減圧下に濃縮する操作を 2 回繰り返した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、160 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点: 225-230℃

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.73 (brs, 2H), 4.68 (d, J = 4 Hz, 2H), 6.8 (brs, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)

[実施例 90]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 145 mg を 1.5 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1) に加えて、17 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノールで洗って 129 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ ;

6.78 (brs, 2H), 7.75 (brs, 1H), 7.99

(t, J = 9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H)

〔実施例 91〕

5 5-アミノ-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン  
酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-6, 7, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 50 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 40 mg、N-メチルピロリジン 150 mg を 210 mg  
 10 の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90℃ で攪拌した。減圧下に濃縮した。残渣に、2 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌した後、デカンテーションする操作を 2 回繰り返した。残渣に 2 ml のエタノールと 40 mg の N-メチルピロリジンを加え  
 15 て一晩放置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、26 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。  
 融点：205-210℃ (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

3.72 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.37 (m, 2H),  
 20 6.71 (brs, 2H), 7.23 (brs, 2H), 7.94  
 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)

〔実施例 92〕

エチル 1-(6-tert-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-ニトロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの  
 25 合成

3.25 g の 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-ニトロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-ニ

ロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム  
溶液 10 ml に、2-アミノ-3, 5-ジフルオロ-6-t-ブチ  
ルアミノピリジン 2. 14 g を加えた。この溶液を減圧下に濃縮し  
た。これに、2. 7 g の無水炭酸カリウムと 10 ml の N, N-ジ  
5 メチルホルムアミドを加えて 90 °C で 5 分間攪拌した。放冷し、100 ml  
のクロロホルムと 500 ml の 2% クエン酸水溶液を加えて分液、  
ついでクロロホルム層を、500 ml の 2% クエン酸水溶液で 2 回  
洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析  
出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエー  
10 テルの順に洗って 3. 13 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。  
融点: 215 - 217 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1. 37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1. 39 (s, 9H), 4.  
39 (q, J = 7 Hz, 2H), 4. 77 (br s, 1H), 7.  
15 24 (t, J = 8 Hz, 1H), 8. 35 (t, J = 9 Hz, 1H),  
8. 52 (s, 1H)

[実施例 93]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2  
-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4  
20 -ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 1-(6-t-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリ  
ジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-ニトロ  
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート  
960 mg を、鉄粉 1. 0 g とともに 10 ml のぎ酸に加え、80  
25 -90 °C で 5 時間 40 分攪拌した。セライトを通して不溶物を濾去  
し、ぎ酸、クロロホルムで濾去物、セライトを洗浄した。濾・洗液  
を減圧下に濃縮した。残渣に、6 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1:  
1) を加えて、2 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、  
エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 625 mg の標

記化合物を黄色粉末として得た。

融点：280℃以上

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

6.77 (brs, 2H), 7.94 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H),  
5 8.20 (brs, 2H), 8.70 (s, 1H)

〔実施例94〕

5-アミノ-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 185 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 110 mg、N-メチルピロリジン 200 mg を  
15 550 mg のピリジンに加え、30分間 100℃で攪拌した。減圧下に濃縮した。2 ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、48 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 3.83 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.61 (m, 2H),  
6.71 (brs, 2H), 7.52 (brs, 2H), 7.89 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (s, 1H)

〔実施例95〕

エチル 6, 7-ジフロロ-1-(3, 5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート  
の合成

エチル 3, 4, 6-トリフルオロ-5-メチル-2-ニトロベンゾイルアセテート 5.0 g に無水酢酸 11.5 g、オルトギ酸ト



リエチル 4.7 g を加えて、1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、試薬等を減圧留去し、更にトルエン 30 ml を加えて共沸した。残渣にエタノール 10 ml を加え、2-アミノ-3,5-ジフ  
5      フロロ-6-(p-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 5.0 g のエ  
タノール 15 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で 10 分間攪拌した。  
反応液の溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
付し、酢酸エチル：ヘキサン 1：10 の溶出部より油状物 7.1 g  
を得た。この油状物 7.0 g に N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml  
と炭酸カリウム 2.0 g を加え、70 °C で 30 分間攪拌した。反応  
10    液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで  
乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、固体を分散し  
て濾取し、1.5 g の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

融点：225 - 227 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ；

15    1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 3 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.29 (br s, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)

20      〔実施例 96〕

エチル 5-アミノ-6,7-ジフロロ-1-(3,5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート  
の合成

25    エチル 6,7-ジフロロ-1-(4,6-ジフロロ-3-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.7 g の酢酸 10 ml 溶液に鉄粉 1.4 g を加え、90 °C で 4 時間 40 分間加熱攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、濾液の

溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム、メタノール10:1の溶出部の濃縮残渣にエタノールを加え、析出した粉末を濾取し、標記化合物1.3gを淡褐色粉末として得た。

5 融点: 150-153℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.24 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.30 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.33 (dd,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $12\text{ Hz}$ , 2H), 6.76 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7.85 (brs, 1H), 7.93 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.27 (s, 1H)

[実施例97]

5-アミノ-1-(6-アミノ-3,5-ジフロロピリジン-2-イル)-6,7-ジフロロ-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-

15 オキソキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 5-アミノ-6,7-ジフロロ-1-(3,5-ジフロロ-6-p-メトキシベンジルアミノピリジン-2-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート0.99gに12規定塩酸10mlを加え、10時間加熱還流した。反応液を放冷後、固体を濾取した。固体をエタノール、続いてジエチルエーテルで洗い、標記化合物880mgを黄色粉末として得た。

融点: 250℃以上(分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

25 1.60 (s, 3H), 6.80 (brs, 2H), 7.96 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

[参考例52]

2-アミノ-4-ブromo-5-クロロ-3,6-ジフルオロピリジンの合成

4-ブロモ-3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオロピリジン 4.9 g と 25% アンモニア水 4 ml を 20 ml のアセトニトリルに加え、55℃で2時間攪拌したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。

5 クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。淡黄色の針状晶を、ジイソプロピルエーテルとn-ヘキサンの混液に分散して濾取し、3.8 g の標記化合物を得た。

[参考例 53]

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジンの合成

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン 2.4 g、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン 3.5 g を 6 ml のN-メチルピロリドンに加え、140℃で82時間攪拌した。放冷し、50 ml のベンゼンとn-ヘキサンの混液(1:1、v/v)を加え、400 ml の蒸留水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。褐色油状残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30 g、溶出液:クロロホルム:n-ヘキサン=1:1)に付し、無色油状残渣として1.6 g の標記化合物を得た。

20 [参考例 54]

2-アミノ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジンの合成

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-6-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ)ピリジン 1.6 g を 0.47 g のトリエチルアミンと 0.09 g の10%パラジウム炭素とともに10 ml のメタノールに加え、室温で39時間水素添加した。触媒を濾去したのち、溶媒等を減圧下留去した。残渣に50 ml のクロロホルムを加え、50 ml の蒸留水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をカラ

ムクロマトグラフィー（シリカゲル、25 g、溶出液：クロロホルム）に付し、淡褐色の油状物として2-アミノ-3-フルオロ-6-  
（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン0.75 g、  
褐色の油状物として2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-6-  
5 （1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ）ピリジン0.2 g  
を得た。

〔実施例98〕

エチル 1-〔3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチル  
ブチルアミノ）ピリジン-2-イル〕-8-クロロ-6, 7-ジ  
10 フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキ  
シレート の合成

0.84 gの3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル  
酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-  
（3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル）アクリル酸  
15 エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液3 mlに、2-アミノ  
-3-フルオロ-6-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミ  
ノ）ピリジン0.75 gを加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。  
これに、0.65 gの無水炭酸カリウムと1.5 mlのN, N-ジ  
メチルホルムアミドを加えて90℃で1時間攪拌した。放冷し、30 ml  
20 のクロロホルムと300 mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロ  
ホルム層を、300 mlの蒸留水を2回洗浄した後、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノー  
ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、0.45 gの標記化合  
物を淡黄色粉末として得た。

25 融点：178-180℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.96 (s, 9H), 1.41 (m, 9H), 1.77 (dd, J = 15 Hz, 22 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 6.44 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz,

1 H), 7.30 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.30 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H)

[実施例 99]

1 - (6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロ  
5 ロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン  
- 3 - カルボン酸の合成

エチル 1 - [3 - フルオロ - 6 - (1, 1, 3, 3 - テトラメ  
チルブチルアミノ)ピリジン - 2 - イル] - 8 - クロロ - 6, 7 -  
ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボ  
10 キシレート 235 mg を 1.2 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 :  
1) に加えて、6 時間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、  
エタノールで順に洗って 145 mg の標記化合物を灰色粉末として  
得た。

融点 : 228 - 230 °C

15 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

6.70 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 8.87  
(s, 1 H)

[実施例 100]

20 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (6 - アミノ - 3  
- フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4  
- オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸の合成

1 - (6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ク  
ロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリ  
25 ン - 3 - カルボン酸 57 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 37 mg、  
N - メチルピロリジン 100 mg を 190 mg の N, N - ジメチル  
ホルムアミドに加え、30 分間 90 °C で攪拌した。0.2 ml のエ  
タノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソブ  
ロピルエーテルの順に洗って、40 mg の標記化合物を無色粉末と

して得た。

融点：250 - 255℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.71 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.67 (m, 2H),  
5 6.44 (brs, 2H), 6.62 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.61 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (t,  $J =$   
14 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

〔実施例101〕

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2  
10 -イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノア  
ゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-  
3-カルボン酸の合成

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-  
2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1,  
15 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 120 mg、3-メチルア  
ミノアゼチジン二酢酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 250 mg  
を 300 mg のピリジンに加え、100℃で10分間攪拌した。5 ml  
のジエチルエーテルを加え攪拌し、1時間放置し、上澄みを除いた。  
2 ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、  
20 ジエチルエーテルの順に洗って、7.2 mg の標記化合物を黄色粉末  
として得た。

融点：204 - 213℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.02 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.57 (m, 2H),  
25 6.70 (brs, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.89  
(t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H)

〔実施例102〕

5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2  
-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミ

ノアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

5 5-アミノ-1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 120 mg、3-ヒドロキシアミノアゼチジン-塩酸塩 80 mg、N-メチルピロリジン 250 mg を 300 mg のピリジンに加え、100℃で3分間攪拌した。5 ml のジエチルエーテルを加え攪拌し、1時間放置し、上澄みを除いた。2 ml のエタノールを加えて攪拌し、析出物を濾取、エタノール、  
10 ジエチルエーテルの順に洗って、64 mg の標記化合物を黄色粉末として得た。

融点：267-290℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ；

4.09 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.63 (m, 2H),  
15 5.69 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.71 (brs, 2H),  
7.48 (brs, 1H), 7.89 (t, J = 10 Hz, 1H),  
8.51 (s, 1H)

(1) 抗菌作用

上記実施例 9, 10, 12 及び 39 の化合物について、日本化学  
20 療学会標準法 (CHEMOTHERAPY, 29 (1), 76, 1981)  
に準じ、標準株 (S. aureus 209 P, S.  
epidermidis IFO 12293, P.  
aeruginosa IFO 3445) に対する最小発育阻止濃度  
(MIC: μg/ml) を測定した。結果を表 1 に示す。なお、比  
25 較として、従来抗菌剤であるシプロフロキサシン、レボフロキサシン、  
スパルフロキサシン及びトスフロキサシンについて同様に最小  
発育阻止濃度 (MIC: μg/ml) を測定した。結果を表 1 に併  
記する。

表-1

化 合 物	S.aureus	S.epidermidis	P.aeruginosa
実施例 9 の化合物	< 0.013	0.025	0.05
実施例 10 の化合物	< 0.013	0.025	0.10
実施例 12 の化合物	< 0.013	< 0.013	0.39
実施例 39 の化合物	< 0.013	0.025	0.05
シプロフロキサシン	0.10	0.39	0.20
レボフロキサシン	0.10	0.39	0.39
スパルフロキサシン	0.10	0.20	0.78
トスフロキサシン	0.05	0.20	0.39

表 1 の結果から、本発明化合物が、従来の抗菌剤を凌駕する優れた抗菌活性を有することが認められる。

## (2) 光毒性試験

上記実施例 9, 10, 12 及び 39 の化合物について、次の方法により光毒性試験を行った。

雌 ICR マウス (5 ~ 6 週齢) に被験化合物を静脈内投与 (40 mg / kg / 10 ml) した後、紫外線 (320 ~ 400 nm, 1.8 mW / cm<sup>2</sup> / sec) を 4 時間照射した。照射直後を 0 時間とし、24, 48 時間後の耳の異常を観察した。耳の異常については、異常なし (0 点)、軽度の紅斑 (1 点)、中等度の紅斑 (2 点)、重度の紅斑または浮腫 (3 点) として評価した。結果を表 2 に示す。なお、比較として、従来公知の抗菌剤トスフロキサシンについても同様の試験を行った。結果を表 2 に併記する。



表-2

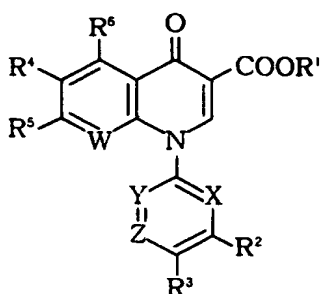
化 合 物	0時間 (評点、頻度)	24時間	48時間
実施例9の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例10の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例12の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例39の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
トスフロキサシン	1.8, 4/5	0.8, 4/5	0.2 1/5

表2の結果から、本発明化合物が、極めて毒性の低いものであることが認められる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩。

5



(1)

10

[式中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ同一又は異なってもよく、窒素原子、-CH=又は-CR'= (ここで、R'は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す)を示し(但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示す)、Wは窒素原子又は-CR⁸= (ここで、R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す)を示す]

20

2. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその製薬上許容し得る塩を有効成分とする抗菌剤。

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02710

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 14, 471/04, A61K31/47, 505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 14, 471/04, A61K31/47, 505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C.S. ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 96/23775, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), August 8, 1996 (08. 08. 96), Claim (Family: none)	1, 2
P, A	WO, 96/12704, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), May 2, 1996 (02. 05. 96), Claim & AU, 9652600, A	1, 2
P, A	WO, 96/2540, A (Bayer AG.), February 1, 1996 (01. 02. 96), Claim & DE, 4425647, A & AU, 9530762, A & ZA, 9506017, A	1, 2
P, A	WO, 96/2511, A (Bayer AG.), February 1, 1996 (01. 02. 96), Claim & DE, 4425659, A & AU, 9529280, A & ZA, 9505966, A	1, 2
A	JP, 6-116241, A (Ube Industries, Ltd.),	1, 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 4, 1996 (04. 12. 96)

Date of mailing of the international search report

December 17, 1996 (17. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	April 26, 1994 (26. 04. 94), Full descriptions & EP, 572259, A & AU, 9339815, A & CZ, 9300996, A & NO, 9301867, A & FI, 9302412, A & CA, 2096998, A & ZA, 9303732, A & NZ, 247720, A & TW, 234121, A & CN, 1086515, A & US, 5519016, A  JP, 61-152682, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), July 11, 1986 (11. 07. 86), Full descriptiosn (Family: none)	1, 2

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/02710

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C 07 D 401/04, 14, 471/04,

A 61 K 31/47, 505

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C 07 D 401/04, 14, 471/04,

A 61 K 31/47, 505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 96/23775, A (湧永製薬株式会社), 8, 8月, 1996 (08, 08, 96), 請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2
P, A	WO, 96/12704, A (湧永製薬株式会社), 2, 5月, 1996 (02, 05, 96), 請求の範囲 & AU, 9652600, A	1, 2
P, A	WO, 96/2540, A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 1, 2月, 1996 (01, 02, 96), 請求の範囲 & DE, 4425647, A & AU, 9530762, A & ZA, 9506017, A	1, 2
P, A	WO, 96/2511, A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 1, 2月, 1996 (01, 02, 96), 請求の範囲 & DE, 4425659, A & AU, 9529280, A & ZA, 9505966, A	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 12. 96

国際調査報告の発送日

17.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

冨永 保

4 C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P. 6-116241, A (宇部興産株式会社), 26. 4月. 1994 (26. 04. 94), 全文&EP. 572259, A&AU. 9339815, A&CZ. 9300996, A&NO. 9301867, A&FI. 9302412, A&CA. 2096998, A&ZA. 9303732, A&NZ. 247720, A&TW. 234121, A&CN. 1086515, A&US. 5519016, A	1, 2
A	J P. 61-152682, A (大日本製薬株式会社), 11. 7月. 1986 (11. 07. 86), 全文 (ファミリーなし)	1, 2